DER EINFLUSS VON NITRATEN AUF DIE FUNKTION DES ISCHÄMISCHEN MYOKARDS

Eugen Braun

1981

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545801_0015

Aus der Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie
Deutsches Herzzentrum München
Direktor: Prof. Dr. F. Sebening

DER EINFLUSS VON NITRATEN AUF DIE FUNKTION DES ISCHÄMISCHEN MYOKARDS

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Eugen Braun

aus Spaichingen

1980

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. F. Sebening

Mitberichterstatter: Prof. Dr. W. Klinner

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 16. Juli 1981

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

DISSERTATIONS - UND FOTODRUCK FRANK GmbH
8000 München 2, Gabelsbergerstraße 15, Tel. 2809090

Meinen Eltern

in Dankbarkeit

INHALTSVERZEICHNIS

1.	EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG	9
2.	MATERIAL UND METHODIK	12
2.1.	Charakterisierung der experimentell eingesetzten Substanzen und Methoden	12
2.1.1.	Nitroprussidnatrium	12
2.1.2.	Isosorbiddinitrat	14
2.1.3.	Intraaortale Ballongegenpulsation	16
2.2.	Anästhesie und allgemeine Präparationstechnik	18
2.3.	Meßtechnik	20
2.3.1.	Allgemeines Meßprogramm zur Erfassung der globalen Herz-Kreislauffunktion	20
2.3.2.	Spezielle Methode zur Messung der regionalen Myokardfunktion	22
2.3.2.1.	Prinzip der Ultraschalltechnik	22
2.3.2.2.	Technik der Ultraschall-Laufzeitmessung im Myokard	23
2.3.2.2.1.	Meßfühler	23
2.3.2.2.2.	Elektronik der Meßvorrichtung	26
2.3.2.3.	Anwendung der Methode	29
2.4.	Allgemeiner Teil des Untersuchungsablaufs	31
2.4.1.	Setzen einer kritischen Koronararterienstenose	31

2.5.	Spezielles Untersuchungsprogramm	33
2.5.1.	Experimentelles Vorgehen bei normalen linksventrikulären, enddiastolischen Drucken	33
2.5.1.1.	Intraaortale Ballongegenpulsation (IABP)	33
2.5.1.2.	Applikation von NPN und ISDN	35
2.5.2.	Untersuchungen bei erhöhten linksventrikulären, enddiastolischen Drucken	35
2.6.	Registrierung und Auswertung	38
3.	ERGEBNISSE	40
3.1.	Kurvenanalyse normaler und gestörter Segmentbewegung	40
3.1.1.	Normales Funktionsmuster definierter Myokardsegmente	40
3.1.2.	Der Einfluß einer lokalen Minderperfusion auf das Kontraktionsmuster definierter Myokardsegmente und die Ventrikelgesamtfunktion	43
3.2.	Originalbeispiele zur isolierten und kombinierten Anwendung von Nitroprussidnatrium und der intraaortalen Ballongegenpulsation	49
3.3.	Intraaortale Ballongegenpulsation (IABP), Nitroprussidnatrium (NPN), Isosorbiddinitrat (ISDN), NPN und IABP: Einfluß auf Parameter der Ventrikelfunktion und der regionalen Myokardfunktion	54

3.3.1.	Zentralvenöser Druck (ZVP)	54
3.3.2.	Druck in der arteria pulmonalis (PAP)	55
3.3.3.	Enddiastolischer Druck im linken Ventrikel (LVedP)	57
3.3.4.	Druck im linken Ventrikel (LVP)	58
3.3.5.	Diastolischer und mittlerer Aortendruck (AoP_{diast} und AoP_m)	60
3.3.6.	Herzzeitvolumen (HZV)	62
3.3.7.	Herzfrequenz (Hf)	64
3.3.8.	Maximale Druckanstiegs- und Relaxationsgeschwindigkeit (dP/dt_{max} und dP/dt_{min})	65
3.3.9.	Quotient aus maximaler Druckanstiegsgeschwindigkeit und linkem Ventrikeldruck zum Zeitpunkt von dP/dt_{max} (dP/dt:IP)	68
3.3.10.	Funktion des ischämischen (L_1) und normal perfundierten (L_2) Myokards	69
4.	DISKUSSION	74
4.1.	Wertung der Methodik	74
4.1.1.	Tiermaterial, Narkose, allgemeine Meßverfahren, Meßinstrumente und Meßfühler	74
4.1.2.	Ultraschall-Laufzeitverfahren zur Messung der regionalen Myokardfunktion	75
4.2.	Ventrikelfunktion und regionale Myokardmechanik	79
4.2.1.	Physiologischer Funktionszustand	79
4.2.2.	Auswirkungen einer ausgeschöpften Koronarreserve auf die Funktion von Ventrikel und regionaler Myokardmechanik	82
4.2.3.	Hämodynamik des insuffizienten Ventrikels	87

4.3.	Wirkungsmechanismus von Nitroprussidnatrium und Isosorbiddinitrat	93
4.4.	Wirkung der intraaortalen Ballongegenpulsation	96
4.5.	Diskussion der Ergebnisse	98
4.5.1.	Wirkung von NPN und ISDN auf die Funktion normal perfundierten Myokards	105
4.5.2.	Die Wirkung von NPN und ISDN auf die Funktion des ischämischen Myokards	106
4.5.3.	Die Wirkung der kombinierten Anwendung von NPN und der IABP auf die Funktion des ischämischen Myokards	111
5.	SCHLUSSFOLGERUNGEN	116
6.	ZUSAMMENFASSUNG	117
7.	TABELLEN	121
8.	ABKÜRZUNGEN	127
9.	LITERATUR	128
10.	LEBENSLAUF	150

1. EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG

Nitrate werden in der Klinik zur Therapie hypertoner Krisen und des malignen Hochdrucks seit Jahren mit Erfolg eingesetzt (34, 96, 103). Jüngeren Datums sind dagegen Arbeiten, die über gute Ergebnisse in der Therapie des akuten Herzinfarktes berichten (20, 34, 89). Die kritisch eingeschränkte Förderleistung bei bestehender Herzinsuffizienz soll durch Nitrate über eine Dilatation peripherer Widerstands- und Kapazitätsgefäße gesteigert werden. Durch Senken der Vorbelastung ("preload") und der Nachbelastung ("afterload") wird die ventrikuläre Wandspannung reduziert. Dies vermindert den myokardialen Sauerstoffverbrauch und die extravasale Komponente des Koronarwiderstandes. Andererseits führt jedoch das Absinken des mittleren diastolischen Aortendruckes zu einer Abnahme des Koronarperfusionsdrucks. Sinkt der diastolische Aortendruck und damit der Koronarperfusionsdruck unter Nitrattherapie so stark ab, daß trotz vermindertem Sauerstoffbedarf eine Ischämie droht, kommt es über eine Mobilisierung der Koronarreserve zur Verminderung des Koronarwiderstandes und dadurch bedingter Zunahme des Koronarflusses. Sklerotisch veränderte Koronarien sind zu einer Erweiterung des Gefäßlumens jedoch nicht mehr fähig und setzen einem medikamentös induzierten Druckabfall Grenzen. Diese Überlegungen lassen vermuten, daß der Effekt der Nitrate auf das ischämische Myokard vom Verhältnis der Reduktion des myokardialen Sauerstoffverbrauchs und der Senkung der extravasalen Widerstandskomponente einerseits und der Verminderung des Koronarperfusionsdrucks andererseits direkt abhängig ist.

Die steigende Anzahl von Patienten mit einer koronaren Herzerkrankung erfordert ein Überdenken des Konzepts der Nitrattherapie unter dem Aspekt, einerseits den Sauerstoffverbrauch des Myokards zu senken, zum anderen aber die Koronarperfusion durch Verminderung des Koronarperfusionsdrucks nicht zu limitieren.

Bei einer koronarsklerotisch bedingten Herzinsuffizienz ist die Minderperfusion größerer Myokardbezirke Ursache der Dysfunktion. Experimentelle Untersuchungen von HOOD (57) ergaben, daß eine Infarzierung bis zu 25 % des myokardialen Gewebes und sonst intaktem Restmyokard ohne Beeinträchtigung der Pumpfunktion bleiben kann. Funktionsstörungen kleinerer, regional begrenzter Myokardanteile sind somit an den Meßgrößen der Gesamtventrikelfunktion nicht zu erkennen, da eine kompensatorisch einsetzende Hyperkinesie normal perfundierter Myokardbezirke Hypokinesien minderdurchbluteter Myokardanteile maskieren kann. Denn Ausdehnung, Lokalisation und Funktionszustand ischämischer Myokardbezirke und des intakten Myokards determinieren die Leistung des Ventrikels. Die Bestimmung der gesamtventrikulären Funktion läßt deshalb keine Schlüsse bezüglich des regionalen myokardialen Funktionszustandes zu. Dies ist zu bedenken, wenn beim Vorliegen grenzwertig perfundierter Herzmuskelbezirke die Effekte applizierter Medikamente nur mit Hilfe gesamtventrikulärer Funktionsgrößen beurteilt werden, ohne daß regionale Auswirkungen analysiert werden. Der Nachweis einer objektivierbaren Veränderung der regionalen Myokardfunktion erfordert jedoch eine Methode, die die Quantifizierung geschädigter und intakter Myokardbezirke ermöglicht. Die Untersuchung definierter Herzmuskelareale unter muskelmechanischen Aspekten erscheint dafür am geeignetsten.

Ein Verfahren, das auf der Ultraschall-Laufzeitmessung beruht, sollte der Analyse des Zusammenhangs zwischen Gesamtventrikelfunktion und regionaler Myokardmechanik unter pathophysiologischen Bedingungen im akuten Experiment dienen.

Es sollte die Frage geklärt werden, wie sich eine nitratinduzierte Senkung des "afterload" mit Verminderung des Koronarperfusionsdrucks auf die Funktion regionaler Myokardbezirke bei normaler und ausgeschöpfter Koronarreserve auswirkt. Außerdem sollte untersucht werden, wie eine durch Nitrate induzierte Veränderung der regionalen Herzmuskelfunktion durch zusätzlichen Einsatz der intraaortalen Ballonpumpe beeinflußt wird.

Weiterer Gegenstand der Untersuchungen war die Frage, wie sich die Effekte von Nitraten und intraaortaler Ballonpumpe bei niedrigem "preload" von der Wirkung bei hohem "preload" unterscheiden. Mit Beantwortung dieser Fragen sollten klare Vorstellungen über die Effekte und Indikationen einer Nitrattherapie bei eingeschränkter Koronarreserve gewonnen werden.

2. MATERIAL UND METHODIK

Die experimentellen Untersuchungen wurden in der Zeit von Februar 1976 bis März 1977 an 28 Bastardhunden beiderlei Geschlechts mit einem durchschnittlichen Gewicht von 34,2 ± 2,2 kg durchgeführt.

2.1. Charakterisierung der experimentell eingesetzten Substanzen und Methoden

2.1.1. Nitroprussidnatrium

Die Substanz wurde im Jahre 1850 von PLAYFAIR (zitiert nach 97) entdeckt. Da Nitroprussidnatrium (NPN) als toxisch galt, war eine medikamentöse Anwendung nicht denkbar. Dies war wohl der Grund dafür, daß Arbeiten von HERMANN (53) und DAVIDSOHN (22) aus den Jahren 1886 und 1887 mit dem Resultat einer stark hypotensiven Wirkung kaum Beachtung fanden. Erst 42 Jahre später griff JOHNSON (59) diesen Effekt von NPN wieder auf und konnte zeigen, daß schon mit Dosen außerhalb des Toxizitätsbereichs eine blutdrucksenkende Wirkung zu erzielen war. Selbst bei längerer Applikation des Medikaments konnte PAGE (96) 1955 nur minimal toxische Effekte nachweisen. Nachdem bei therapeutisch applizierten Dosen keine schädigende Wirkung zu beweisen war, stand einer klinischen Anwendung nichts im Wege. So berichteten 1959 GIFFORD (34) und 1962 SCHLANT (113) über ausgesprochen gute Erfahrungen mit NPN in der Therapie des Hochdrucks. Es folgte eine größere Anzahl

von Arbeiten, deren Ergebnisse in einer breiten klinischen Verwendbarkeit des Pharmakons bei der Behandlung hypertoner Krisen und des malignen Hochdrucks einen Niederschlag fanden. 1974 kam das AMA Committee on Hypertension (3) zu dem Schluß, daß NPN beim Vergleich mehrerer Antihypertensiva die größte und am schnellsten einsetzende Wirkung besitzt.

Die räumliche Anordnung der Liganden im Natrium-Nitroprussidkomplex ist in Abb. 1 schematisch dargestellt.

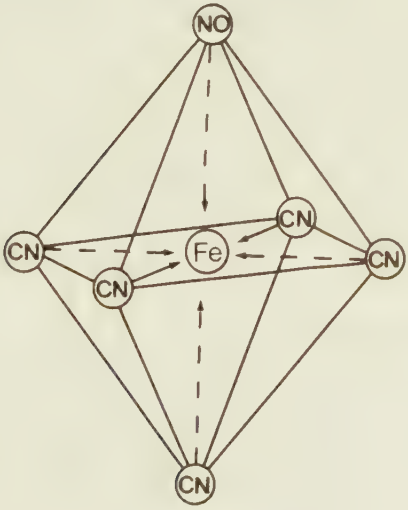


Abb. 1: Räumliche Anordnung der Liganden im Natrium-Nitroprussidkomplex (aus ROTH und SURBORG (106)).

In kristalliner Form zeigt NPN eine rötlich-braune Farbe und löst sich leicht in Wasser bei guter Stabilität der Lösung. Lichteinwirkung auf die gelöste Substanz führt zur Entstehung freier Nitrit- und Eisen-Ionen (24). Im Organismus wird NPN zu Cyanid (71) metabolisiert, das einer weiteren Umwandlung zu Thiocyanat unterzogen wird. Der dazu benötigte Schwefel ist in ausreichender Menge aus dem Intermediärstoffwechsel verfügbar. In umgekehrter Richtung verläuft der Umbau von Thiocyanat zu Cyanid durch Mitwirkung des Ferments Thiocyanatoxidase (38). Jedoch liegt das Gleichgewicht der Reaktion weitgehend auf der Seite des Thiocyanats. Nach Untersuchungen von HÖBEL (56) ist die Halbwertszeit des NPN stark dosisabhängig. Sie betrug bei intravenöser Injektion, tierexperimentell bestimmt, nach Gabe von 0,4 mg/kg Körpergewicht 2,5 Minuten, nach Applikation der 60-fachen Menge von 6,25 mg/kg Körpergewicht dagegen 27,6 Minuten. Sowohl NPN als auch die Abbauprodukte Cyanid und Thiocyanat werden vorwiegend mit dem Harn ausgeschieden.

2.1.2. Isosorbiddinitrat

Im Jahre 1939 beschrieb KRANTZ (67) das Isosorbiddinitrat (ISDN) erstmals. Die Struktur des Moleküls mit den Ätherketten ließ ihn eine geringere Wirksamkeit bei längerer Wirkungsdauer im Vergleich mit den bisher bekannten Nitraten vermuten. Einen blutdrucksenkenden Effekt von ISDN am Menschen und einen Anstieg der Myokarddurchblutung im isolierten Kaninchenherzen beschrieb GOLDBERG 1948 (37). Daraus leitete er eine gute Anwendbarkeit des Medikaments bei Hypertonie,

Angina pectoris und Claudicatio intermittens ab. Die erste umfassende Studie über die Auswirkung von ISDN auf die Arbeit des linken Ventrikels stammt von AFONSO (2), der 1963 eine Abnahme der äußeren Herzarbeit bei einem Abfall des arteriellen Blutdruckes und des Widerstandes der arteriellen Strombahn nachwies. Schlagvolumen und globale Myokarddurchblutung zeigten dabei keine Änderung.

Die Veresterung des Isosorbids, eines mehrwertigen Alkohols, mit zwei Molekülen der Salpetersäure führt zu der elektrophilen Substanz ISDN, deren Struktur Abb. 2 zeigt. ISDN liegt unter Normalbedingungen als weiße, kristalline Masse vor, hat einen Schmelzpunkt von 70° C und ist in Wasser löslich (37).

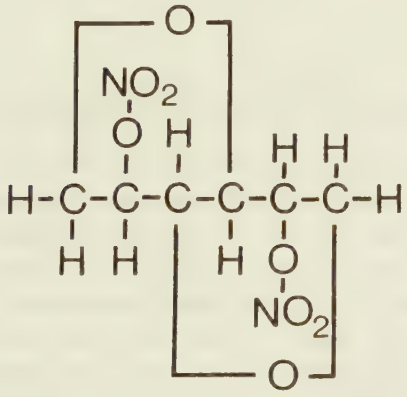


Abb. 2: Strukturformel von Isosorbiddinitrat

Sublinguale Applikation von ISDN ist gefolgt von einer sehr schnellen und fast vollständigen Resorption. Diese Applikationsform hat den Vorzug, daß das Molekül an den Ort der Wirkung gelangt, ohne die Leber passiert zu haben. Denn ISDN wird in der Leber durch ein glutathionabhängiges Enzymsystem, die Glutathion-S-Transferase abgebaut (14). Den raschen Wirkungseintritt konnte GOLDSTEIN (39) in Untersuchungen an Koronarpatienten zeigen: ST-Strecken-Hebungen, die bei Belastung der Patienten im EKG erkennbar wurden, normalisierten sich 10 Minuten nach Applikation von ISDN. CHASSEAUD et al. (14) fanden, daß zwei Stunden nach Gabe von radioaktiv markiertem ISDN nur 10 % der applizierten Radioaktivität im Blut zirkulierte. Dieses Phänomen führte zu der Annahme, daß ISDN nach der Resorption rasch in die Leber aufgenommen und nach Umwandlung in das 5- und 2-Isosorbidmononitrat allmählich freigesetzt wird.

2.1.3. Intraaortale Ballongegenpulsation

Bevor Nitrate zur Beeinflussung der myokardialen Sauerstoffbilanz auf breiter Ebene angewendet wurden, wurde mit Entwicklung der intraaortalen Ballongegenpulsation (IABP) auf mechanischem Weg versucht, die Sauerstoffbilanz zu bessern. Erste Versuche unternahm 1952 KANTROWITZ (60) am Tier, als er über eine diastolische Augmentation des Koronarflusses die Durchblutung des Herzmuskels besserte. Die Anhebung des Koronarperfusionsdruckes in der Diastole konnte nach mechanischer Verzögerung der systolischen Pulswelle erreicht werden.

Dabei wurde das Blut über ein Schlauchsystem aus den Femoralarterien in die kanülierten Koronararterien geleitet. Die Durchblutungsverbesserung betrug zwischen 22 % und 53 %. Basierend auf diesen Erkenntnissen arbeiteten CLAUS et al. (16) mit der Gegenpulsation, die 1958 zunächst im Tierexperiment, später am Menschen Anwendung fand. Drei Jahre später, 1961, konzipierten MOULOPOULOS et al. (91) den ersten intraaortalen Ballon. Seine Erprobung erfolgte im Tierexperiment, indem der Ballonkatheter über eine Femoralarterie in die Aorta vorgeschoben wurde und, zu Beginn der Diastole aufgeblasen, zu einem diastolischen Druckanstieg führte, der nach Entleerung des Ballons von einer systolischen Drucksenkung gefolgt war. KANTROWITZ et al. (61) gelang 1968 die technische Perfektion dieses Verfahrens, das nunmehr klinisch eingesetzt werden konnte und gegenwärtig zur temporären Kreislaufunterstützung für die Therapie reversibel geschädigten Myokards zur Verfügung steht (92).

2.2. Anästhesie und allgemeine Präparationstechnik

Nach Prämedikation mit Atropinsulfat[1] (0,5 mg) wurden die Tiere mit Pentobarbital-Natrium[2] (25 mg/kg KG) anästhesiert. Der anschließenden Relaxation mit Pancuroniumbromid[3] (0,1 mg/kg KG) folgte die endotracheale Intubation und künstliche Beatmung mit einem Volumen-Zeit gesteuerten Respirator (Servoventilator 900)[+]. Bei einem Atemzugvolumen von 10 ml/kg KG und einer Frequenz von 20/min wurde ein 50 %-Sauerstoff-50 %-Lachgasgemisch im halboffenen System zugeführt. Der endexspiratorische Druck wurde auf 7 cm H_2O eingestellt.

Zur Aufrechterhaltung einer Analgesie über die gesamte Versuchsdauer wurde mit einer Infusionspumpe[++] Piritramid[4] (1,5 mg/kg KG/h) infundiert.

Seinem Abbau entsprechend waren wiederholte Gaben des Relaxans Pancuroniumbromid (Erhaltungsdosis 1 mg/h) während des Versuchs erforderlich. Venae und arteriae femorales, venae jugulares externae, die arteria carotis sinistra und die rechte arteria brachialis wurden freigelegt. Das Einführen von Kathetern in die beiden Jugularvenen und die rechte Femoralvene diente der getrennten

---

1 Atropinsulfat Drobena, Drobena Arzneimittel, Berlin
2 Nembutal, Deutsche Abbott GmbH, Ingelheim
3 Pancuronium Organon, Organon GmbH, Oberschleißheim
4 Dipidolor, Janssen, Düsseldorf
+ Elema Schönander, Stockholm, Schweden
++ Perfusor E, B. Braun Melsungen AG

Zufuhr von Dipidolor, Pharmaka, Elektrolytlösungen und Volumenersatzmitteln.

Nach Katheterisierung der Blase war die Messung der Urinausscheidung möglich. Dadurch und unter Berücksichtigung der H_2O-Verluste bei offenem Thorax und durch Transpiration waren die Voraussetzungen für eine Bilanzierung aufgenommener und abgegebener Flüssigkeitsmengen erfüllt. Die Flüssigkeiten wurden ausgeglichen bilanziert.

Der Thorax wurde durch eine linksseitige Thorakotomie im 4. Interkostalraum eröffnet, das Perikard parallel dem Verlauf des linken nervus phrenicus gespalten und hochgenäht. Dann wurde die aorta ascendens von der arteria pulmonalis und perivaskulärem Binde- und Fettgewebe freipräpariert.

Die präparative Darstellung des ramus descendens anterior (LAD) wurde ca. 20 mm distal der Aufzweigung in den ramus circumflexus und den ramus descendens anterior der linken Koronararterie über eine Strecke von 20 - 30 mm durchgeführt.

Ausgeglichene Flüssigkeits- und Elektrolytbilanzen wurden mit Infusionen von Lävulose 5,25 %[5], Ringerlösung[6], bzw. durch Substitution von Kalium in Form von Kaliummagnesiumaspartat[7] und Calcium[8] gehalten. Als Volumenersatzmittel wurde Dextran 60[9] infundiert.

---

5 Laevulose Lösung 5,25 % salvia, Boehringer Mannheim
6 Ringer Lösung salvia, Boehringer Mannheim
7 Inzolen, Dr. F. Köhler Chemie, Alsbach Bergstraße
8 Calcium Sandoz, Knoll AG, Ludwigshafen
9 Macrodex, Knoll AG, Ludwigshafen

2.3. Meßtechnik

2.3.1. Allgemeines Meßprogramm zur Erfassung der globalen Herz-Kreislauffunktion

Eine Extremitätenableitung des EKG diente nach entsprechender Verstärkung (Gould Brush EKG Verstärker Model 11-4307-01)[+] der Bestimmung der Herzfrequenz (Hf) mit einem Frequenzmesser (Gould Brush Biotach Model 11-4307-13)[+]. Die Herzfrequenz wurde kontinuierlich registriert. Zur Messung des linksventrikulären Druckes (LVP) und enddiastolischen Drucks (LVedP) wurde ein Katheterspitzenmanometer (Millar Microtip PC 470 7F)[++] über die linke arteria carotis eingeführt und im linken Ventrikel plaziert. Der Aortendruck (AoP) wurde mit einem zweiten, über die linke Femoralarterie eingeführten Katheterspitzenmanometer (Millar Microtip PC 350 5F)[++] gemessen.

Zentralvenöser Druck (ZVP) und Pulmonalarteriendruck (PAP) wurden über Teflonkatheter Statham P 23 Db Druckwandlern[+++] zugeführt und mit Siemens Elektromanometern (E 2044)[++++] gemessen. Der erste Katheter wurde über die linke Femoralvene, der zweite nach Stichinzision durch den Ausflußtrakt des rechten Ventrikels in die Pulmonalarterie eingeführt. Der Herzzeitvolumenbestimmung diente ein elektromagnetischer Strömungsmesser (Statham SP 2202)[+++], der an der aorta ascendens angelegt wurde.

\+ Gould Inc. Brush Division Cleveland Ohio USA
++ Millar Instruments Inc., Houston Texas USA
+++ Statham Instruments Inc., Oxnard Calif. USA
++++ Siemens Erlangen

Der pulsatile und mittlere Koronarfluß im ramus descendens anterior der linken Koronararterie ($\dot{Q}_{LAD}$) wurde mit einem gepulsten Doppler Ultraschall-Strömungsmesser (VEE-E08)$^{+++++}$ aufgenommen. Durch Differenzierung des LVP mit einem analogen Differenzierer (Gould Brush Differentiator Model 13-4214-01)$^{+}$ wurde die Druckanstiegsgeschwindigkeit im linken Ventrikel (dP/dt) erhalten.

Über eine rektal eingeführte Thermistorsonde (YSI Thermistor Probe No. 401)$^{++++++}$ und einem Temperaturmesser (M 30/4-E 2032)$^{++++}$ war die Kontrolle der Temperatur der Tiere möglich.

Nach Entnahme arterieller und venöser Blutproben aus der arteria brachialis bzw. einer vena jugularis externa in Abständen von 30 Minuten und vor Beginn der Meßperioden wurden folgende Größen bestimmt: pH, pO_2, pCO_2, HCO_3^-, BE (Corning pH-bloodgas analyzer)$^{+++++++}$, O_2-Gehalt (Lex-O_2-Con)$^{++++++++}$, K^+, Na^+, Ca^{++}, Cl^- (Flammenphotometer Eppendorf)$^{+++++++++}$, Hämoglobin (Hämoglobincyanidmethode), Hämatokrit (Mikrobestimmung nach Hedin).

+++++ Roche Bioelectronics CGE, Anvar, Paris France
++++++ Yellow Springs Instruments Co., Ohio USA
+++++++ Corning Scientific Instr., Medfield Mass. USA
++++++++ Lexington Instr. Corp., Waltham Mass. USA
+++++++++ Eppendorf Gerätebau Hamburg

2.3.2. Spezielle Methode zur Messung der regionalen Myokardfunktion

2.3.2.1. Prinzip der Ultraschalltechnik

Ultraschallverfahren kommen in vielen Modifikationen in der experimentellen und klinischen Medizin zur Anwendung. Dabei werden die unterschiedlichen Eigenschaften von Ultraschallwellen ($f > 20$ KHz), die sich bei Ausbreitung in biologischen Geweben zeigen, genutzt (Laufzeit, Reflexion, Absorption, Doppler Frequenzverschiebung). In unserem Modell wurde zur Erfassung der regionalen Myokardmechanik die Laufzeit von Ultraschallwellen gemessen (52). Die Ultraschallwellen breiten sich im Muskel als Longitudinalwellen aus mit einer Geschwindigkeit von 1,5 mm/µs.

Diese relativ niedrige Fortpflanzungsgeschwindigkeit ermöglichte eine direkte Messung der Laufzeit auch über die kurzen Distanzen, die in unserem Modell erfaßt werden sollten.

Die Messung der Laufzeit, die von Schallwellen bekannter Geschwindigkeit für die Ausbreitung von einem Sender zum Empfänger benötigt wird, ermöglicht die exakte Bestimmung des Sender-Empfänger-Abstandes.

Bleibt dieser Abstand konstant, so werden bei wiederholten Messungen gleiche Laufzeiten erfaßt. Ändert sich dagegen die Distanz von Sender zu Empfänger, so variieren auch die gemessenen Laufzeiten. Werden nun pro Zeiteinheit entsprechend viele Messungen vorgenommen, können die sich ändernden Laufzeiten als Kurve aufgezeichnet werden.

2.3.2.2. Technik der Ultraschall-Laufzeitmessung im Myokard

2.3.2.2.1. Meßfühler

Das bei den Untersuchungen eingesetzte Ultraschall-Laufzeitverfahren zur Beurteilung der regionalen Myokardfunktion wurde in der angewendeten Modifikation von BUGGE-ASPERHEIM (11) und DEAN FRANKLIN (32) entwickelt. Eine Weiterentwicklung der Methode, die eine Anwendung im Tierexperiment und am Patienten ermöglichte, wurde von HEIMISCH (52), HAGL et al. (47) durchgeführt.

Als Sender und Empfänger des Ultraschalls dienten piezoelektrische Kristalle (Blei-Titanat-Zirkonat-Keramik-LTZ 2)+ mit einer Resonanzfrequenz von 5 MHz. Sie wurden als Scheibchen mit 1,5 - 2 mm Durchmesser (Abb. 3) aus beidseitig metallisiertem Rohmaterial (Dicke: 0,45 mm) geschnitten. Die Zuführung des Sendeimpulses erfolgte über teflonisolierte Miniaturleitungen (0,3 mm Ø) aus Alloy 135++, die mit den Kristallen verlötet waren. Alloy 135 ist ein sehr flexibles Material mit niedrigem elektrischem Widerstand. Der Aufbau der als Sender und Empfänger fungierenden Kristalle ist gleich und erlaubt bezüglich der Funktion einen gegenseitigen Austausch der Wandler.

\+ Transducer Products, Torrington Connecticut USA
++ Gore Inc. Newark Delaware USA

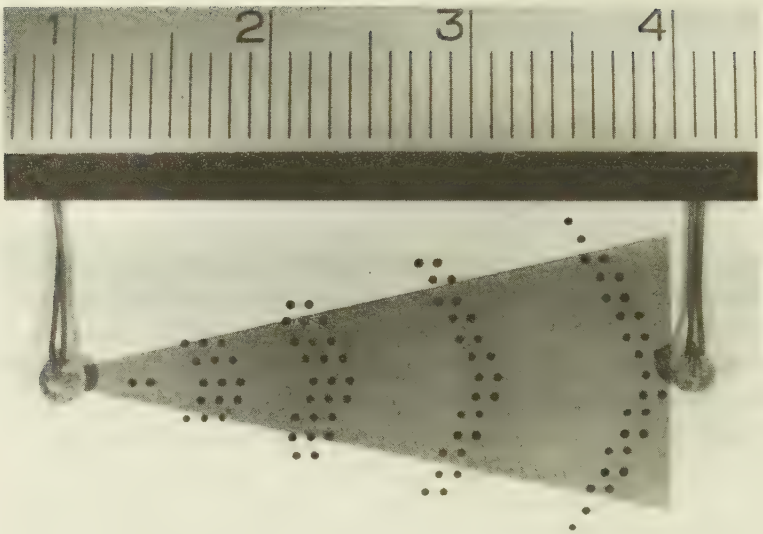


Abb. 3: Ultraschall-Sender und Empfängerkristallpaar zur Messung absoluter Längen und phasischer Längenänderungen in myokardialen Wandschichten

Der Sendekristall wird durch Spannungsimpulse zu Schwingungen seiner Eigenfrequenz angeregt, die sich auf das umgebende Medium als Longitudinalwellen fortpflanzen. Diese treffen auf den Empfänger und versetzen ihn in mechanische Schwingungen, die in elektrische Potentiale umgewandelt werden. Die Umwandlung mechanischer Schwingungen in elektrische Impulse und die Umkehrung dieses physikalischen Prozesses sind als Piezoeffekt beschrieben.

Die verwendeten Kristalle sind durch eine Schallkeule mit einem Öffnungswinkel von $10^{\circ}30'$ charakterisiert (42). Dieser Abstrahlwinkel läßt sich durch Auftragen von Mehrkomponenten Epoxidharz (Beckopox)+ etwa um das Dreifache auf 30° bis 45° erweitern.

Das Epoxidharz bewirkt die Winkelvergrößerung, indem es als akustische Linse fungiert.

Der Abstand zweier Kristalle ist die Meßstrecke, welche als Myokardsegment definiert ist. Die fortlaufende Messung der Ultraschall-Laufzeit erlaubt die Aufzeichnung dynamischer Längenveränderungen des Myokardsegments während des Herzzyklus phasengetreu und mit hoher Auflösung. Einem größer werdenden Abstand der Kristalle entspricht eine Zunahme der Laufzeit in der Diastole, mit dem Zusammenrücken von Sender und Empfänger in der Systole korreliert dagegen eine Abnahme.

Aus der Differenz der maximalen und minimalen Laufzeit errechnet sich die Längenänderung der Myokardsegmente während eines Herzzyklus.

+ Farbwerke Hoechst Frankfurt

2.3.2.2.2. Elektronik der Meßvorrichtung

Von der Meßelektronik wird als zu messende Größe die Zeit t erfaßt. Deshalb ist eine hohe Genauigkeit der zeitbestimmenden Teile der elektronischen Meßvorrichtung sowie der Kalibriereinheit vorauszusetzen, die von einem quarzstabilisierten 1 MHz-Oszillator vorgegeben ist (Abb. 4).

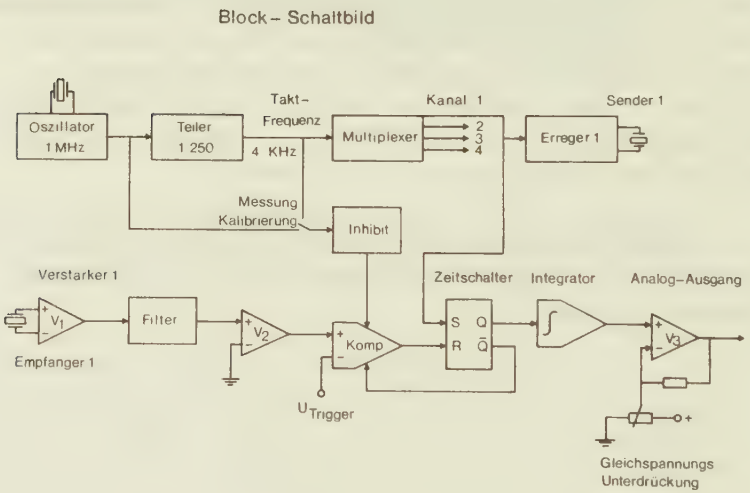


Abb. 4: Blockschaltbild des 4-Kanal Meßgerätes zur Bestimmung der Ultraschall-Laufzeit.
(Erklärung im Text)

Diese Grundfrequenz wird über einen Teiler auf eine Meßfrequenz von 4 KHz reduziert, was bedeutet, daß nach jeweils 250 µs ein Multiplexer den im Zyklus folgenden Kanal anregt. Die Ablaufsteuerung versorgt 4 Kanäle, die innerhalb 1 ms nacheinander angesteuert werden. Damit liegt die Meßwiederholfrequenz pro Kanal bei 1 KHz. Sender- und Empfängerschaltkreise sind für jeden Kanal separat aufgebaut, während Oszillator, Teiler und Multiplexer im Verbund die Ablaufsteuerung für die gesamte Meßeinheit darstellen.

Die vom Multiplexer gesteuerte Erregerschaltung gibt nach jeweils 1 ms einen Impuls von ca. 5 ns Dauer bei einer Spannung von 250 V an den Sendekristall ab, der so zu mechanischen Dickenschwingungen mit der Eigenfrequenz von 5 MHz angeregt wird, die rasch abklingen. Die so erzeugten Schallwellen treffen nach endlicher Laufzeit auf den Empfänger, der die mechanischen Schwingungen über den Piezoeffekt in elektrische Schwingungen derselben Frequenz von 5 MHz umsetzt. An einen Differenzverstärker gegeben wird das Signal 100-fach verstärkt einem Komparator zugeführt. Dieser erkennt ein Empfangssignal, wenn die Amplitude des Signals eine einstellbare Triggerschwelle übersteigt. Simultan mit der Erregung des Sendekristalls wird ein elektronischer Schalter in "Start"-Position gesetzt. Sein Ausgang zeigt nun eine positive Gleichspannung an, bis der Komparator das Empfangssignal erkennt. Mit dem Zeitpunkt der Triggerung wird der Schalter in seine Ausgangsposition zurückgesetzt (Abb. 5).

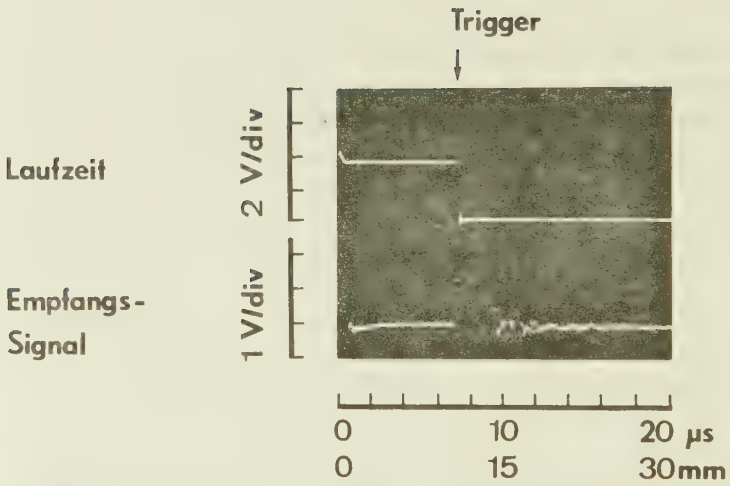


Abb. 5: Triggerimpuls an der 1. Halbwelle des Empfängersignals
(Erklärung im Text)

Das am Schalterausgang verfügbare Rechtecksignal ist in seiner Länge der gemessenen Laufzeit identisch. Die Fläche unter dem Spannungstor wird von einem Integrator errechnet, der über einen Ausgangsverstärker einen kontinuierlichen Spannungsverlauf registrieren läßt. Die Spannung ist zu jeder Zeit dem Abstand zwischen Sender und Empfänger analog.

Um die Auflösung zu verbessern, können die Längenänderungen auch gespreizt dargestellt werden. Dazu wird die der minimalen Gesamtlänge entsprechende Analogspannung unterdrückt. Auf dem Registriergerät erscheint folglich nur der dynamische Anteil des gemessenen Signals. Eine Kalibrierung ist in Schritten von 1 µs jederzeit während des Versuchsablaufs möglich. Dabei bringt statt dem Komparatorausgang der 1 MHz-Kalibriertakt den Schalter, den man für einstellbare Zeiten inhibieren kann, in Ausgangsposition.

2.3.2.3. Anwendung der Methode

Zwei Kristalle werden zur Messung so definierter Myokardsegmente in die Wand des linken Ventrikels implantiert. In einem Abstand von 20 - 30 mm werden Sender- und Empfängerkristall entsprechend dem gewünschten Kontraktionsvektor am schlagenden Herzen eingeführt. Dies erfolgte nach Inzision des Epikards (ca. 2 mm), indem die Meßfühler mit Hilfe eines geschlitzten, graduierten Führungskatheters (1 mm Ø) stumpf vorgeschoben wurden, bis der elastische Widerstand des Endokards zu spüren war. Eine Korrektur der Position der Kristalle zueinander wurde durch leichtes Drehen erreicht. War ein maximales Empfangssignal zu registrieren, wurden die Führungskatheter zurückgezogen und entfernt, ohne daß eine zusätzliche Fixation der Meßfühler erfolgte (Abb. 6).

Autoptisch wurde eine exakte Kontrolle der Position der Kristalle durchgeführt.

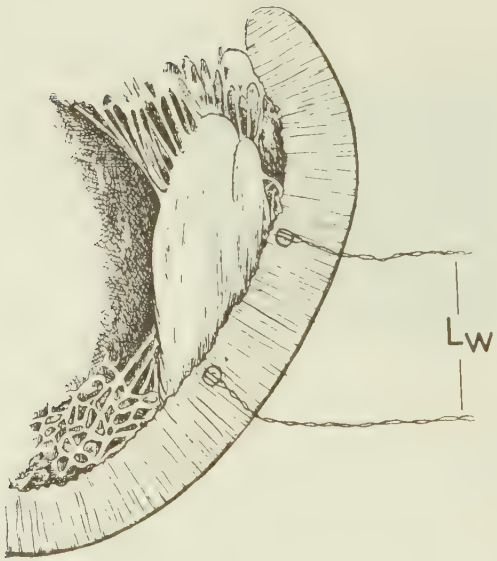


Abb. 6: Schematische Darstellung der Lage der Meßaufnehmer in subendokardialer Position in der Wand des Ventrikels. Durch ihren Abstand ist das Segment L_W definiert.

2.4. Allgemeiner Teil des Untersuchungsablaufs

2.4.1. Setzen einer kritischen Koronararterienstenose

Bei allen Untersuchungen wurde ein Kristallpaar senkrecht zur großen Herzachse im Versorgungsbereich der später stenosierten LAD subendokardial implantiert. Zwei weitere Meßfühler, ebenfalls subendokardial plaziert, definierten ein Kontrollsegment im Myokard proximal der Stenose.

Im funktionellen "steady state" wurde am ramus descendens anterior der linken Koronararterie eine kritische Stenose erzeugt. An beschriebener Stelle wurde ein flexibler, multifiler Draht um das Gefäß gelegt (Abb. 7). Der Draht lief in einer elastischen Stahlspirale, die flexibel genug war, den Exkursionen des schlagenden Herzens zu folgen. Dem gefäßseitigen Ende der Spirale war ein Kunststoffröhrchen aufgesetzt, das der Rundung der Gefäßwand adaptiert war und so eine nahezu konzentrische Einengung des Gefäßes ermöglichte. Mit einer Mikrometerschraube wurde der Draht angezogen. Der Gefäßquerschnitt wurde unter kontinuierlicher Messung der regionalen Myokardfunktion langsam in der Zeit von 10 - 15 Minuten eingeengt, bis sich Änderungen im Sinne einer Dysfunktion (Zunahme der EDL, Verminderung von ΔL) manifestierten. War die globale Herz-Kreislauffunktion bzw. die regionale Myokardfunktion unter der Wirkung dieser kritischen Stenose über eine Zeit von 10 Minuten in stabilem Zustand, wurde mit den Untersuchungen begonnen.

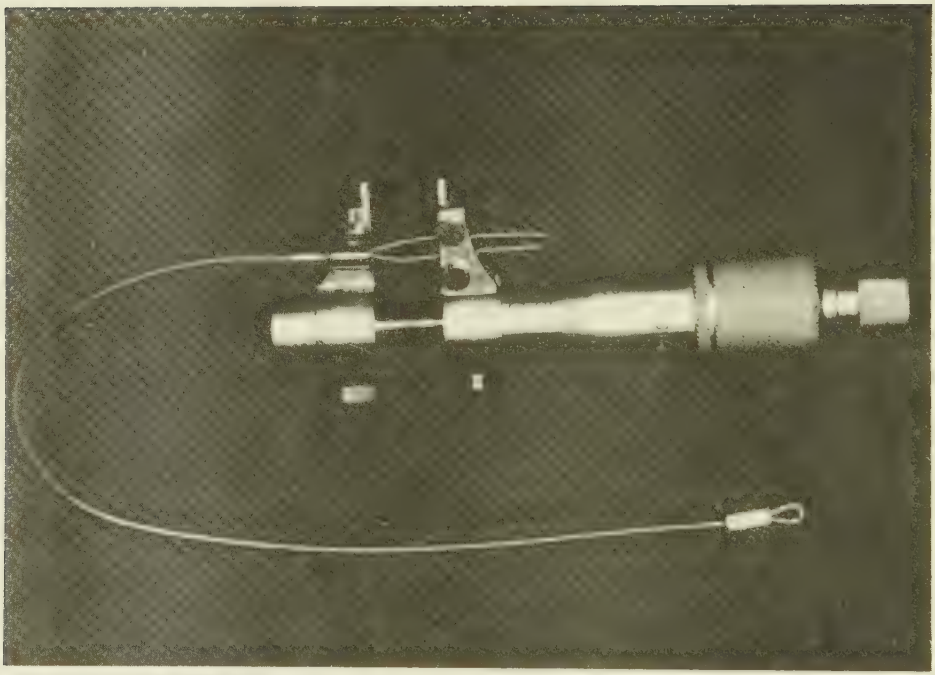


Abb. 7: Gerät zur Stenosierung des ramus descendens anterior der linken Koronararterie

2.5. Spezielles Untersuchungsprogramm

Die Untersuchungen wurden an zwei Gruppen durchgeführt, die sich durch die Höhe des linksventrikulären Füllungsdruckes unterschieden. Die Füllungsdrucke befanden sich in der ersten Gruppe im Normbereich, während sie in der zweiten experimentell erhöht waren.

2.5.1. Experimentelles Vorgehen bei normalen linksventrikulären, enddiastolischen Drucken

2.5.1.1. Intraaortale Ballongegenpulsation (IABP)

In die freigelegte und inzidierte rechte Femoralarterie wurde ein dreikammeriger Ballonkatheter (AVCO)+ mit einem Füllvolumen von 30 ml eingeführt. Zur Abdichtung des Gefäßes gegen den Katheter diente ein Tourniquet. Der Ballonkatheter wurde in der Aorta mit seiner Spitze unmittelbar distal des Abgangs der linken arteria subclavia plaziert. Nach manueller Überprüfung der Position und eventueller Korrektur wurde der Katheter an eine Ballonpumpe (AVCO Modell IABP-7)+ angeschlossen. Die Ballonfüllung und -entleerung mit Helium erfolgten EKG-getriggert. Feineinstellungen wurden unter Beobachtung der Aortendruckkurve vorgenommen. Eine rechtzeitige Füllung setzte mit dem Schluß der Aortenklappen ein (Abb. 8).

+ Hoffmann La Roche Inc., Basel/Schweiz

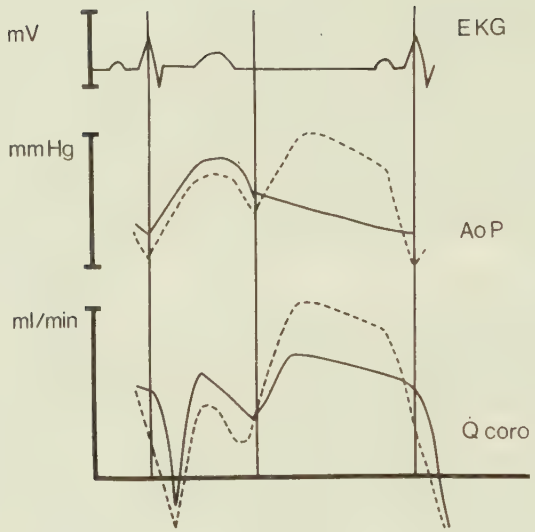


Abb. 8: Schema
Koronararteriendurchfluß in Abhängigkeit vom Aortendruck und in Zuordnung zum Elektrokardiogramm

EKG Elektrokardiogramm
AoP Aortendruckkurve
(------ augmentiert)
$\dot{Q}_{coro}$ Koronarfluß in der linken Koronararterie
(modifiziert nach R. de VIVIE et al. (127))

Die Blähung des Ballons bis kurz vor Beginn der Systole ging mit einer diastolischen Augmentation des Aortendruckes einher. Die rechtzeitige Ballonentleerung vor Öffnung der Aortenklappen zeigte sich am steilen Absinken des Aortendruckes bis zum Beginn der Auswurfphase.

2.5.1.2. Applikation von NPN und ISDN

Durch einen lichtdichten Katheter in der linken vena femoralis wurden mit einer Motorspritze[+] 240 µg/min NPN[++] bzw. 800 µg/min ISDN[+++] zugeführt.

Außer der isolierten Wirkung von NPN wurde der kombinierte Einsatz von NPN und IABP untersucht.

2.5.2. Untersuchungen bei erhöhten linksventrikulären, enddiastolischen Drucken

Der enddiastolische Druck im linken Ventrikel wurde durch Infusion von Dextran 60[++++] angehoben. Die Volumenbelastung wurde fortgeführt, bis sich stabil ein Füllungsdruck von 15,7 ± 1,4 mmHg (n = 10) eingestellt hatte. Bei Stabilität der regionalen und globalen Ventrikelfunktion wurden ebenfalls NPN und ISDN in der angegebenen Dosierung zugeführt.

Zusätzlich zur NPN-Applikation war auch hier die kombinierte Anwendung mit der intraaortalen Gegenpulsation Gegenstand der Untersuchungen.

\+ Perfusor E, B. Braun Melsungen AG
++ Nipruss, Pharma Schwarz GmbH, Monheim
+++ Isoket, Pharma Schwarz GmbH, Monheim
++++ Macrodex, Knoll AG, Ludwigshafen

Zusammenfassende Darstellung
des experimentellen Programms (Abb. 9):

A.	Untersuchungen bei normalem LVedP	n Messungen
	1. Wirkung der IABP	n = 5
	2. Effekte von NPN	n = 10
	3. Effekte von ISDN	n = 7
	4. Kombinierte Anwendung von NPN und IABP	n = 7
B	Untersuchungen bei erhöhtem LVedP	
	1. Einfluß von NPN	n = 11
	2. Einfluß von ISDN	n = 7
	3. Kombinierte Anwendung von NPN und IABP	n = 5

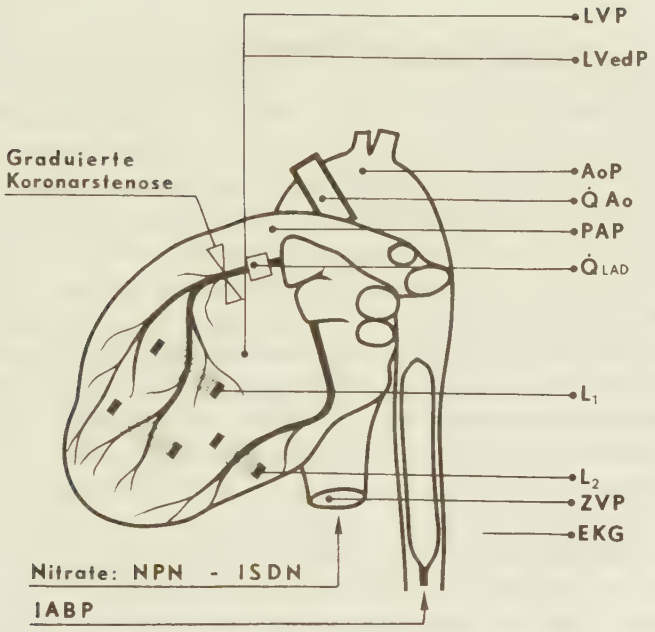


Abb. 9: Schematische Darstellung der Versuchsanordnung. Durch kritische Stenose des ramus descendens anterior der linken Koronararterie wurde eine Hypo- bzw. Dyskinesie der Vorderwand des linken Ventrikels erzeugt. Der Effekt von Nitroprussidnatrium (NPN), Isosorbiddinitrat (ISDN) und der Einfluß einer kombinierten Anwendung von NPN und intraaortaler Ballonpumpe (IABP) auf die Funktion ischämischer und intakter Muskelabschnitte sowie auf die Gesamtventrikelfunktion wurden analysiert.

LVP	Druck im linken Ventrikel
LVedP	Enddiastolischer Druck im linken Ventrikel
AoP	Druck in der aorta ascendens
$\dot{Q}_{Ao}$	Herzzeitvolumen
PAP	Druck in der arteria pulmonalis
$\dot{Q}_{LAD}$	Stromzeitvolumen im ramus descendens anterior der linken Koronararterie
L_1	Längenänderung des ischämischen Segments
L_2	Längenänderung des Kontrollsegments
ZVP	Zentralvenöser Druck
EKG	Elektrokardiogramm

2.6. Registrierung und Auswertung

Die gemessenen Größen wurden über einen Kreuzschienenverteiler auf die Registriergeräte übertragen. Eine kontinuierliche Aufzeichnung von 10 Parametern erfolgte mit einem 8 Kanal Schreiber (Brush multichannel recorder 480)[+] und einem 2 Kanal Schreiber (Brush recorder 220)[+]. Die Mittelwerte von Hf, ZVP, PAP, AoP, HZV und der Körpertemperatur wurden von einem Computer (Siemens 404/3 System Simon)[++] in 30 sec. Abständen bzw. von einem Punktdrucker (Datapoint Brush 816)[+] übernommen. Resultate halbstündlich durchgeführter Blutgasanalysen und Elektrolytmessungen sowie zugeführte und ausgeschiedene Volumina wurden dem Computer manuell eingegeben.

Über einen Monitor waren die gewünschten Werte jederzeit numerisch und graphisch abzurufen, ebenso statistische Berechnungen oder Korrelationsbestimmungen. Am Ende des Versuches wurden die Werte, in 2,5 min. Abständen gemessen, numerisch ausgedruckt.

Das Primärsignal LVP wurde "on line" mit einer analogen Recheneinheit differenziert und registriert.

\+ Gould Inc. Brush Division Cleveland Ohio USA
++ Siemens Erlangen

Die Längen der Myokardsegmente wurden als Absolutwerte in Millimeter registriert, die Längenänderungen in % des Ausgangswertes, der enddiastolischen Länge (EDL), errechnet.

Als Indizes zur Messung des kontraktilen Zustandes des Myokards wurden dP/dt_{max} und dP/dt:IP berechnet (81, 126).

Ein Großbildmonitor, dem über den Kreuzschienenverteiler die Signale zugeführt wurden, zeigte die Kurven von 8 gemessenen Parametern "on line" und ermöglichte eine rasche Orientierung über den Zustand des Tieres im laufenden Versuch.

Bei der statistischen Auswertung wurden der Mittelwert, die Standardabweichung und der mittlere Fehler vom Mittelwert (S.E.M.) errechnet.

Signifikanzberechnungen wurden mit dem t-Test nach Gosset durchgeführt. Unterschiede wurden dann als signifikant angegeben, wenn die Irrtumswahrscheinlichkeit weniger als 5 % betrug ($p < 0,05$).

Bei den statistischen Berechnungen wurde mit dem Hewlett Packard Calculator HP 9830 A^+ gearbeitet.

+ Hewlett Packard Böblingen

3. ERGEBNISSE

3.1. Kurvenanalyse normaler und gestörter Segmentbewegung

3.1.1. Normales Funktionsmuster definierter Myokardsegmente

Dynamische Funktionsmuster definierter Myokardsegmente der Wand des linken Ventrikels haben unabhängig von ihrer Lokalisation in verschiedenen Arealen und Schichten eine einheitliche Grundform.

In Abb. 10 ist die Aufzeichnung der normalen Bewegung von zwei Segmenten, deren Vektor parallel bzw. senkrecht zur großen Herzachse verläuft, in Zuordnung zum linken Ventrikeldruck und zum Aortendruck gezeigt. Während der Füllungsphase (I) nimmt die Segmentlänge anfangs rasch, später langsam zu, bis mit der Vorhofkontraktion die maximale Länge (EDL) erreicht wird. Nach dem Schluß der AV-Klappen folgt die Phase der isovolumetrischen Kontraktion (II). Das der großen Herzachse parallele Segment zeigt dabei eine geringfügige Verkürzung, während das dazu senkrechte Segment eine Längenzunahme erfährt.

Mit Beginn der Ejektionsphase (III) setzt die eigentliche Verkürzung ein, deren Geschwindigkeit während der Austreibung nahezu konstant bleibt.

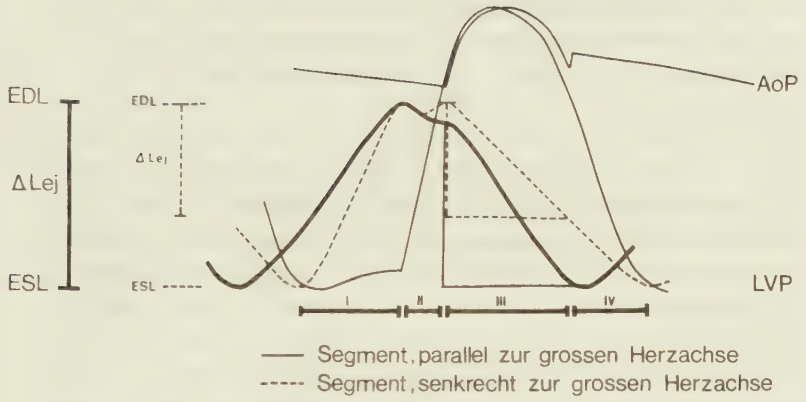


Abb. 10: Schematische Darstellung des normalen Bewegungsablaufes eines myokardialen Wandsegmentes, parallel (———) und senkrecht (- - -) zur Herzachse, während eines Herzzyklus in Zuordnung zum linksventrikulären Druck (LVP) und Aortendruck (AoP).

EDL	enddiastolische Segmentlänge
ESL	endsystolische Segmentlänge
ΔL_{ej}	Verkürzungsamplitude während der Auswurfphase
I	Füllungsphase
II	isovolumetrische Phase
III	Austreibungsphase
IV	Relaxationsphase

(Erklärung im Text)

In der nun folgenden Relaxationsphase (IV) verkürzt sich das zur großen Herzachse senkrechte Segment bis zu seiner Minimallänge ESL, die vom parallelen Segment bereits bei Aortenklappenschluß erreicht ist. Der Beginn der Füllungsphase leitet den nächsten Zyklus ein.

Die simultane Aufzeichnung der Segmentbewegung mit LVP und AoP ermöglicht die Ableitung der Determinanten der Segmentfunktion, eine Analyse des segmentalen Kurvenverlaufs erlaubt die Erkennung von Störungen des Bewegungsablaufs.

Aus den Kurven sind direkt zu bestimmen:
Enddiastolische Länge (EDL), endsystolische Länge (ESL), die Kontraktionsamplitude als Differenz von EDL und ESL (Δ L) sowie die Bewegungsamplitude in der Ejektionsphase (ΔL_{ej}).

In einer Gruppe von 11 Tieren betrug die Kontraktionsamplitude (Δ L) der senkrecht zur großen Herzachse abgegriffenen Kontrollsegmente 25,65 $\pm$ 2,43 % (n = 11) der enddiastolischen Länge.

3.1.2. Der Einfluß einer lokalen Minderperfusion auf das Kontraktionsmuster definierter Myokardsegmente und die Ventrikelgesamtfunktion

Die Stenosierung einer Koronararterie induziert Veränderungen an den Segmentfunktionskurven, wie sie schematisiert in Abb. 11 und 12 gezeigt werden. Eine kritische Verminderung des Sauerstoffangebots führt zu einer Hypo- bzw. Dyskinesie im betroffenen Myokardareal. Das erste Bild zeigt ein hypokinetisches Segment, das im Vergleich zum Kontrollsegment durch eine Zunahme der EDL und Abnahme von ΔL charakterisiert ist. Die Verkürzungsgeschwindigkeit während der Auswurfphase ist reduziert und größere Verkürzungsanteile sind in die Phase nach Aortenklappenschluß verlagert.

Während im hypokinetischen Segment die Aufzeichnung der Segmentbewegung am Ende der Auswurfphase ein Plateau mit anschließender Verkürzung durchläuft, ist die Dyskinesie durch eine vorzeitige segmentale Relaxation charakterisiert. Es zeigt sich hier in der späten Ejektions- bzw. frühen Relaxationsphase eine paradoxe Längenänderung.

Der Zustand der Dyskinesie entwickelt sich aus einer Hypokinesie bei weiterer Verminderung des Sauerstoffangebots.

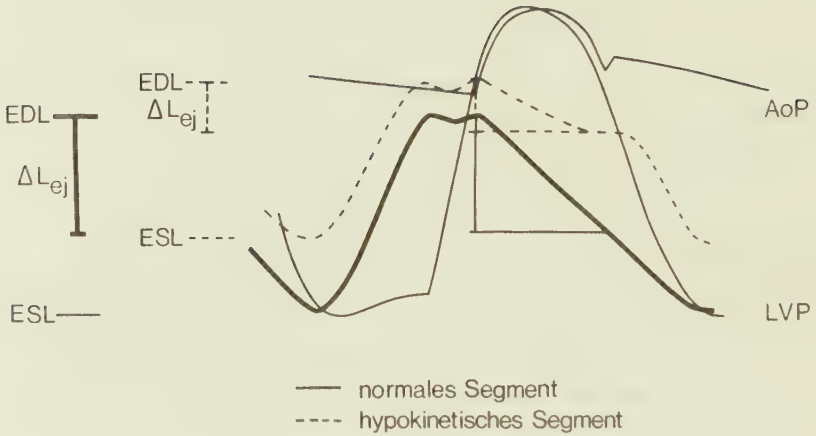


Abb. 11: Schematische Darstellung des Bewegungsablaufes eines normalen (———) und hypokinetischen (- - -) myokardialen Wandsegmentes, senkrecht zur großen Herzachse, während eines Herzzyklus in Zuordnung zum linksventrikulären Druck (LVP) und zum Aortendruck (AoP).

EDL enddiastolische Segmentlänge
ESL endsystolische Segmentlänge
ΔL_{ej} Verkürzungsamplitude während der Auswurfphase

(Erklärung im Text)

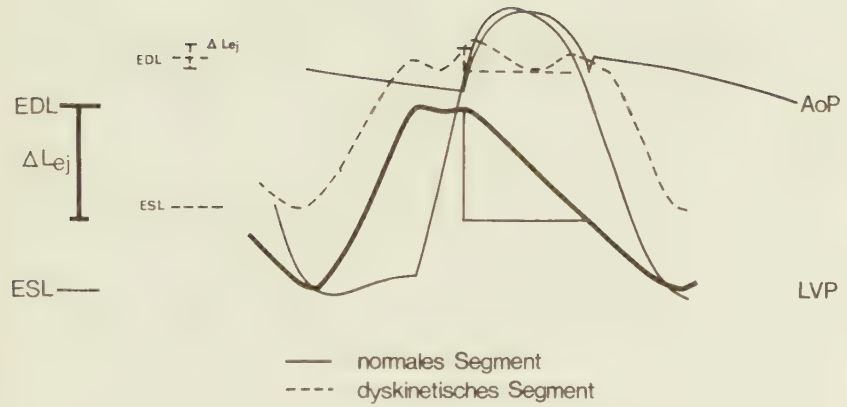


Abb. 12: Schematische Darstellung des Bewegungsablaufes eines normalen (———) und dyskinetischen (- - -) myokardialen Wandsegmentes, senkrecht zur großen Herzachse, während eines Herzzyklus in Zuordnung zum linksventrikulären Druck (LVP) und Aortendruck (AoP).

EDL enddiastolische Segmentlänge
ESL endsystolische Segmentlänge
ΔL_{ej} Verkürzungsamplitude während der Auswurfphase

(Erklärung im Text)

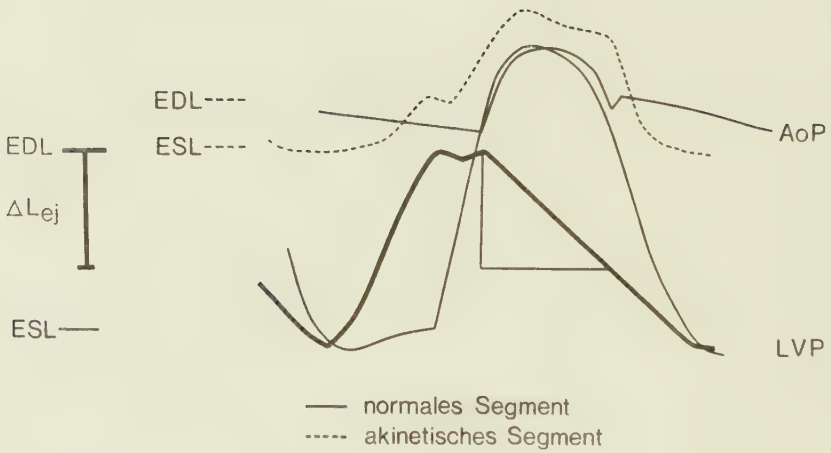


Abb. 13: Schematische Darstellung des Bewegungsablaufes eines normalen (———) und akinetischen (- - -) myokardialen Wandsegmentes, senkrecht zur großen Herzachse, während eines Herzzyklus in Zuordnung zum linksventrikulären Druck (LVP) und Aortendruck (AoP).

EDL enddiastolische Segmentlänge
ESL endsystolische Segmentlänge
ΔL_{ej} Verkürzungsamplitude während der Auswurfphase

(Erklärung im Text)

Beide Formen der gestörten Segmentbewegung lassen sich von der Akinesie durch eine - wenn auch reduzierte - aktive Komponente der Verkürzung in der Auswurfphase, welche einem akinetischen Kurvenverlauf fehlt, abgrenzen. Die Kurve zeigt bei der Akinesie eine druckpassive, paradoxe Längenänderung während der Austreibungsphase. Aktive Verkürzungsanteile sind in dieser Phase nicht mehr nachweisbar (Abb. 13).

a) Auswirkungen der LAD-Stenose auf die regionale Myokardfunktion

Der Stenosegrad der LAD wurde in den Versuchen so gewählt, daß im abhängigen Myokardareal eine Hypo- bzw. Dyskinesie resultierte.

Derartige Stenosen an der LAD von 14 Hunden führten zu folgenden regionalen Veränderungen (Tab. I):

Das im Versorgungsbereich der LAD liegende Segment reagierte auf die Stenose mit signifikanter Zunahme der EDL um 6,7 $\pm$ 2,1 %, der ESL um 22,3 $\pm$ 6,2 % ($p > 0,05$) und einer Abnahme von ΔL_{ej} um 46,9 $\pm$ 7,5%($p < 0,05$, $n = 12$). Dabei verlagerten sich 16,7 % der Gesamtverkürzung von der Auswurfphase in die Relaxationsphase mit signifikanter Abnahme des Anteils von ΔL_{ej} an der gesamten Amplitude ΔL von 70,1 $\pm$ 4,4 % auf 53,4 $\pm$ 3,4 %.

Das Kontrollsegment dagegen zeigte einen regelrechten Bewegungsablauf und wies eine geringfügige Zunahme der EDL um 3,0 % und der ESL um 3,2 % auf bei einer Verminderung von ΔL_{ej} um 5,8 % ($p > 0,05$).

b) Auswirkungen der LAD-Stenose auf die globale linksventrikuläre Funktion

Als Parameter der globalen Ventrikelfunktion nahm die Herzfrequenz von 99 ± 6,2 auf 97 ± 4,8 1/min ab, während LVedP von 4,2 ± 0,5 auf 5,3 ± 0,8 mmHg und PAP von 14,5 ± 1,0 auf 16,1 ± 0,8 mmHg anstiegen. Dagegen sanken LVP von 115 ± 4,5 auf 112 ± 5,3 mmHg, AoP_{diast} von 81 ± 3,8 auf 75 ± 4,6 mmHg und AoP_m von 92 ± 3,7 auf 87 ± 4,6 mmHg ab.

Die Druckanstiegsgeschwindigkeit war weniger reduziert als die Relaxationsgeschwindigkeit und nahm von 1818 ± 71 auf 1787 ± 111 mmHg/s um 2 %, bzw. von 2329 ± 160 auf 2179 ± 180 mmHg/s um 6 % ab. Anders verhielt sich dP/dt:IP, das von 24,7 ± 0,9 auf 25,5 ± 1,8 s^{-1} um 3 % zunahm.ZVP blieb konstant.

Die Veränderungen dieser Größen blieben alle außerhalb des Signifikanzbereichs und machten deutlich, daß regionale Störungen der Herzmuskelfunktion durchaus ohne nachhaltige Beeinträchtigung der Pumpfunktion bestehen können.

3.2. Originalbeispiele zur isolierten und kombinierten Anwendung von Nitroprussidnatrium und der intraaortalen Ballongegenpulsation

Abb. 14 zeigt die Effekte einer Infusion von NPN (240 µg/min) auf die regionale Myokardmechanik und die Gesamtventrikelfunktion bei normalen (A) und erhöhten (B) linksventrikulären Füllungsdrucken.

Am Kurvenverlauf der Segmentbewegung im minderperfundierten Myokard (L_1) sind die Zeichen einer ischämischen Dysfunktion erkennbar. Die Verlagerung großer Verkürzungsanteile in die Relaxationsphase bzw. Diastole ist charakteristisch. Durch den eingetragenen Balken ist auf die für die Pumpfunktion entscheidende Verkürzungsphase hingewiesen. Der gekennzeichnete Verkürzungsanteil beträgt ca. 50 % der Gesamtverkürzung vor NPN-Gabe. Das Segment L_2 liegt im normal perfundierten Myokard und zeigt keine Funktionsstörung. In der Phase A ist die Wirkung von NPN bei normalem enddiastolischem Druck registriert. Am Segment L_1 verstärkt sich die ischämische Dysfunktion mit weiterer Verminderung des Verkürzungsanteils während der Ejektionsphase und mit Abnahme der Verkürzungsgeschwindigkeit. Gleichzeitig nimmt auch EDL ab. Das Kontrollsegment zeigt bei reduzierter enddiastolischer Länge eine geringe Abnahme der Verkürzungsamplitude. Der LVedP und PAP fallen geringgradig, LVP und AoP dagegen stärker.

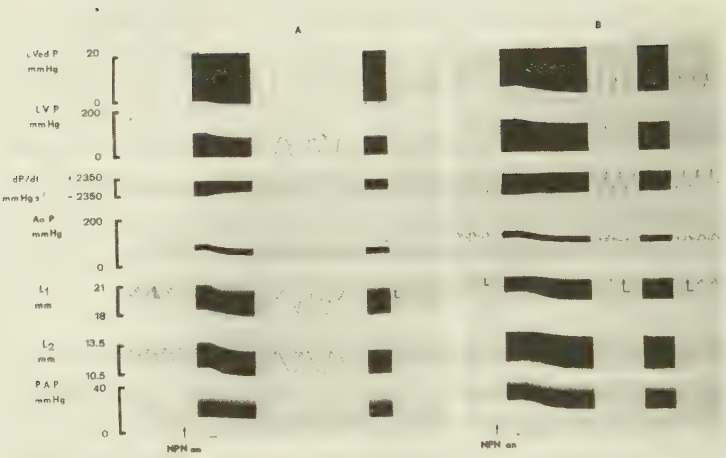


Abb. 14: Der Einfluß von Nitroprussidnatrium (NPN) auf die Ventrikelfunktion und das Kontraktionsverhalten von Myokardsegmenten normal und minderperfundierter Areale bei initial normalen (A) und erhöhten (B) linksventrikulären Füllungsdrucken.
Durch kritische Stenosierung des ramus descendens anterior der linken Koronararterie (LAD) wurde eine Hypo- bzw. Dyskinesie in der Vorderwand des linken Ventrikels erzeugt.
Mit dem eingezeichneten Balken (Segment L_1) ist der effektive Verkürzungsanteil während der Austreibungsphase gekennzeichnet.

LVedP	enddiastolischer Druck im linken Ventrikel
LVP	Druck im linken Ventrikel
dP/dt	Druckänderungsgeschwindigkeit im linken Ventrikel
AoP	Druck in der aorta ascendens
L_1	Längenänderung des ischämischen Myokardsegmentes
L_2	Längenänderung des Kontrollsegmentes

Ein gegensätzlicher Effekt von NPN zeigt sich in Phase B. Ausgehend von hohem enddiastolischem Druck ist die starke "preload"-Reduktion unter NPN-Gabe mit einer Verbesserung der regionalen Funktion im Ischämieareal verbunden. Das bedeutet die Rückverlagerung von Verkürzungsanteilen in die Ejektionsphase und gleichzeitige Verminderung von EDL. Auch das im normal perfundierten Myokard lokalisierte Segment zeigt eine Amplitudenzunahme und Verminderung der enddiastolischen Segmentlänge.

Die maximale Druckanstiegsgeschwindigkeit und Relaxationsgeschwindigkeit nehmen in A stark ab, während in Phase B nur dP/dt_{min} gering abfällt.

In Abb. 15 ist, von normalem LVedP ausgehend, die Wirkung einer NPN-Infusion (240 µg/min) und ihrer Kombination mit der IABP aufgezeichnet. Die isolierten NPN-Effekte auf Regional- und Globalfunktion stellen sich ähnlich wie in Abb. 14 dar. Eine geringfügige Senkung des LVedP geht einher mit stärkerer Reduktion des PAP. Der Ventrikel- und der Aortendruck sind gleichzeitig sehr stark abgefallen, ebenso wie dP/dt_{max} und dP/dt_{min}. Mit einsetzender NPN-Wirkung verschlechterte sich die Funktion des ischämischen Myokards (L_1) im Sinne einer verstärkten Dyskinesie bei simultaner Abnahme von EDL.

Im Kontrollsegment (L_2) fiel EDL sehr stark ab, ESL dagegen nur minimal. Durch zusätzlichen Einsatz der IABP zeigte sich bei konstantem EDL eine Zunahme des Verkürzungsanteils während der Ejektionsphase.

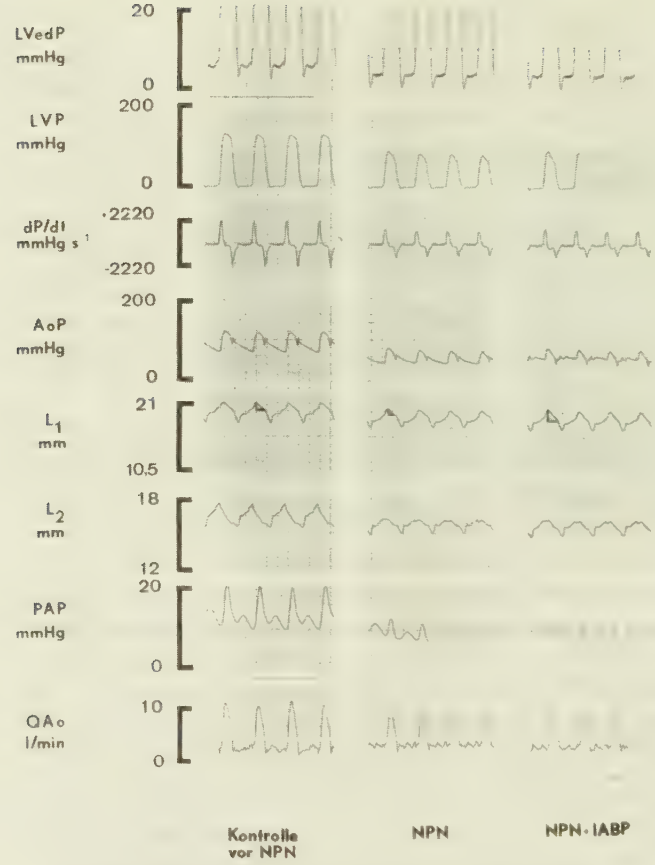


Abb. 15: Der Einfluß von Nitroprussidnatrium (NPN), allein und in kombinierter Gabe mit der IABP, auf die Ventrikelfunktion und die Funktionsmuster ischämischer (L_1) und intakter (L_2) Myokardsegmente, ausgehend von niedrigem enddiastolischem Ventrikeldruck. Eine kritische Stenose der LAD führte zur Hypo- bzw. Dyskinesie des Segments in der linksventrikulären Vorderwand.
Der eingesetzte Balken (Segment L_1) repräsentiert den effektiven Verkürzungsanteil während der Austreibungsphase.

LVedP	enddiastolischer Druck im linken Ventrikel
LVP	Druck im linken Ventrikel
dP/dt	Druckänderungsgeschwindigkeit im li. Ventrikel
AoP	Druck in der aorta ascendens
$\dot{Q}_{Ao}$	Herzzeitvolumen
PAP	Druck in der arteria pulmonalis
L_1	Längenänderung des ischämischen Segments
L_2	Längenänderung des Kontrollsegments

Die Aortendruckkurve läßt eine deutliche diastolische Augmentation bei gleichzeitiger Verminderung des systolischen Spitzendrucks erkennen.

Durch die IABP stieg das HZV im Vergleich zur isolierten NPN-Wirkung wieder an und erreichte nahezu Kontrollwerte. Die maximale Druckanstiegsgeschwindigkeit wuchs geringfügig an, während dP/dt_{min}, LVedP und PAP unverändert blieben.

3.3. Intraaortale Ballongegenpulsation (IABP), Nitroprussidnatrium (NPN), Isosorbiddinitrat (ISDN), NPN und IABP: Einfluß auf Parameter der Ventrikelfunktion und der regionalen Myokardfunktion

a) Untersuchungen bei normalen (LVedP < 7 mmHg)

b) Untersuchungen bei erhöhten (LVedP > 15 mmHg) linksventrikulären Füllungsdrucken

(Tab. II - VI)

3.3.1. Zentralvenöser Druck (ZVP)

a) Effekte bei LVedP < 7 mmHg

Der zentralvenöse Druck veränderte sich unter dem Einfluß der IABP und des ISDN nicht (Abb. 16). Unter der Wirkung von NPN erhöhte sich ZVP geringfügig von 4,5 ± 1,5 auf 4,8 ± 1,8 mmHg und fiel bei zusätzlicher Ballongegenpulsation auf 2 mmHg ab.

b) Effekte bei LVedP > 15 mmHg

ZVP war unter NPN von 16 ± 2,4 auf 12 ± 1,6 mmHg, unter ISDN von 15 auf 13 mmHg abgesunken.
Die Kombination von NPN und der IABP führte zu weiterer Verminderung des ZVP von 12 ± 1,6 auf 8 mmHg.
Alle diese Veränderungen waren statistisch nicht signifikant.

3.3.2. Druck in der arteria pulmonalis (PAP)

a) Effekte bei LVedP < 7 mmHg

PAP veränderte sich durch die Wirkung der IABP kaum (14,8 → 14,5 mmHg). Dagegen zeigten sich unter Gabe von NPN und ISDN deutlichere Wirkungen, indem der Pulmonalisdruck von 15,8 ± 0,8 auf 14,0 ± 1,1 mmHg (-11 %) bzw. von 17,0 ± 0,8 auf 15,0 ± 0,6 mmHg abfiel (-12 %). Durch kombinierte Anwendung von IABP und NPN sank der Druck um weitere 1,2 mmHg auf 12,8 ± 1,3 mmHg.
Alle Veränderungen lagen außerhalb des Signifikanzbereiches.

b) Effekte bei LVedP > 15 mmHg

Die prozentualen Änderungen des PAP durch Nitrate waren nach Volumenbelastung fast doppelt so groß wie in der ersten Gruppe. Unter NPN fiel PAP um 21 % von 27 ± 2,0 auf 21 ± 1,3 mmHg ($p < 0,05$), unter ISDN sank PAP um 19 % von 26 auf 21 mmHg.
Die kombinierte Anwendung von IABP und NPN ließ PAP von 21 ± 1,3 auf 22 mmHg ansteigen.

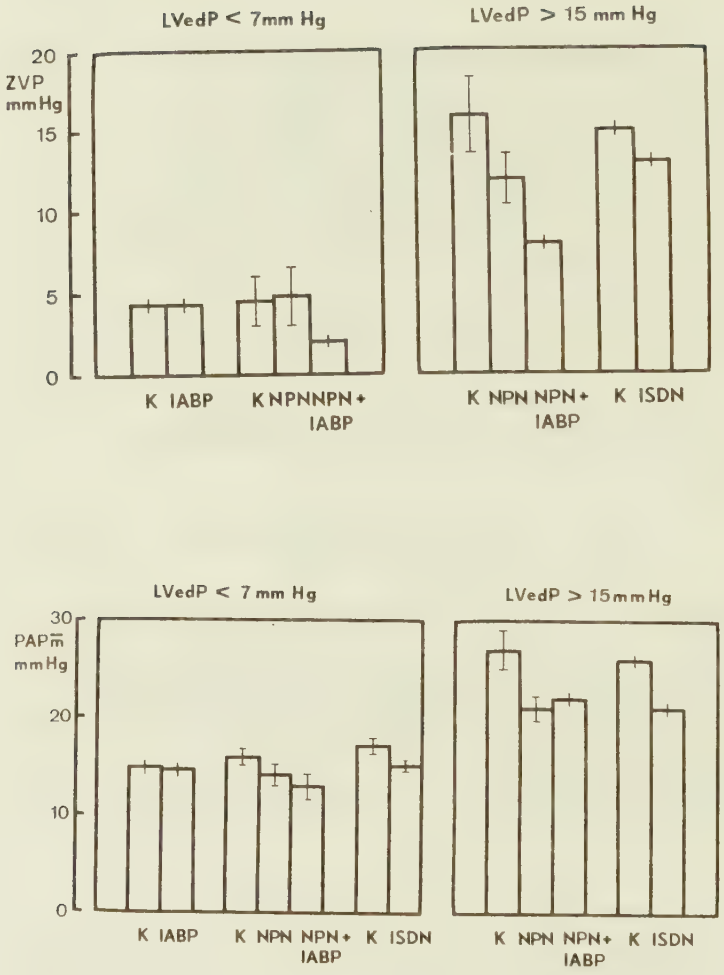


Abb. 16: Der Einfluß von intraaortaler Ballongegenpulsation (IABP), Natriumnitroprussid (NPN) und Isosorbidinitrat (ISDN) sowie der Effekt der kombinierten Anwendung von NPN und der intraaortalen Ballonpumpe auf den zentralvenösen Druck (ZVP) und den Druck in der arteria pulmonalis (PAP) bei initial normalen LVedP < 7 mmHg) und erhöhten Füllungsdrucken (LVedP > 15 mmHg).
(Bei n < 5 sind nur die Mittelwerte, sonst Mittelwerte ± SEM eingetragen.)

3.3.3. Enddiastolischer Druck im linken Ventrikel (LVedP)

a) Effekte bei LVedP < 7 mmHg

Der linksventrikuläre Füllungsdruck fiel bei intraaortaler Ballongegenpulsation um 16 % von 6,3 auf 5,3 mmHg.
NPN und ISDN senkten LVedP von 5,8 ± 0,7 mmHg auf 4,4 ± 0,5 mmHg um 24 % bzw. von 5,8 auf 3,8 mmHg um 34 %.
Die kombinierte Anwendung von NPN und IABP führte zu weiterer Abnahme des LVedP von 4,4 ± 0,5 auf 4 mmHg.
Diese Änderungen waren statistisch jedoch nicht signifikant.

b) Effekte bei LVedP > 15 mmHg

Nach Volumenbelastung fielen die Füllungsdrucke unter NPN und ISDN stärker ab als zuvor. Durch Applikation von NPN ging LVedP von 15,7 ± 1,4 auf 8,6 ± 0,9 mmHg um 45 % zurück, unter ISDN-Wirkung sank LVedP um 31 % von 15,3 ± 0,8 auf 9,9 ± 0,9 mmHg.
Beide Änderungen waren statistisch signifikant.
Durch die IABP konnte der LVedP bei gleichzeitiger NPN-Infusion nicht weiter beeinflußt werden (8,6 ± 0,9 —► 8,4 ± 1,2 mmHg).

3.3.4. Druck im linken Ventrikel (LVP)

a) Effekte bei LVedP < 7 mmHg

Der linksventrikuläre Spitzendruck (Abb. 17) ging unter Wirkung der IABP von 114 auf 111 mmHg zurück.
LVP fiel unter NPN um 18 % von 117 $\pm$ 4,3 auf 96 $\pm$ 4,9 mmHg ($p < 0,05$), unter ISDN um 8 % von 98 auf 90 mmHg.
Die kombinierte Anwendung von NPN und IABP führte zu keiner Änderung von LVP.

b) Effekte bei LVedP > 15 mmHg

LVP sank unter dem Einfluß von NPN um 16 % von 141 $\pm$ 3,3 auf 118 $\pm$ 2,8 mmHg ($p < 0,05$).
ISDN reduzierte LVP dagegen nur um 6 % von 136 $\pm$ 3,8 auf 128 $\pm$ 3,7 mmHg ($p > 0,05$).
Bei Kombination von intraaortaler Ballongegenpulsation und NPN-Infusion stieg LVP von 118 $\pm$ 2,8 auf 119 mmHg ($p > 0,05$).

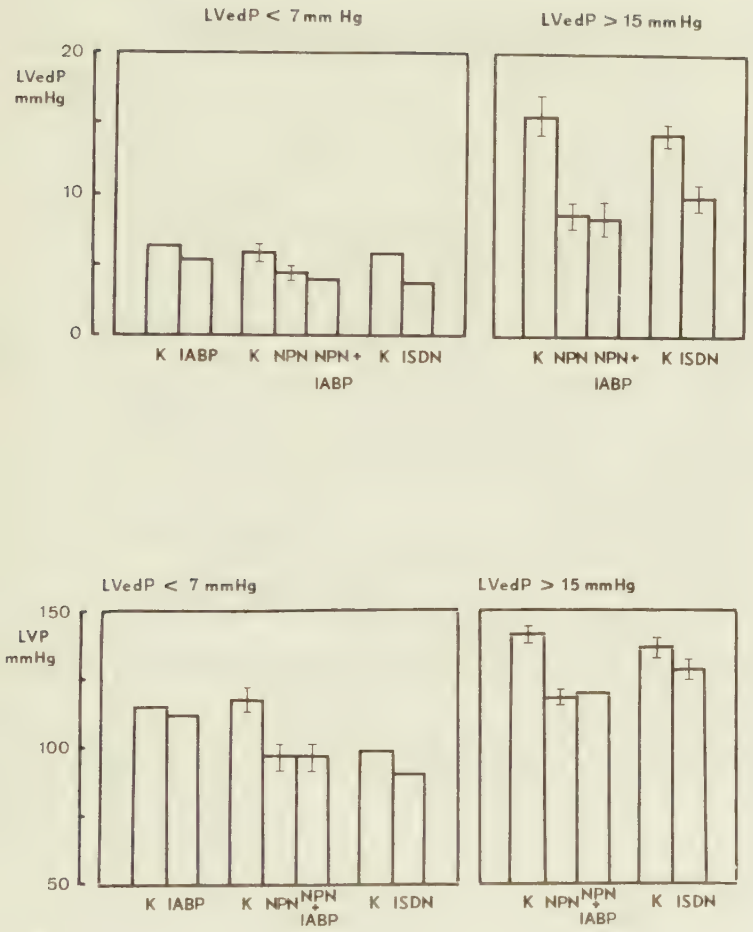


Abb. 17: Der Einfluß von intraaortaler Ballongegenpulsation (IABP), Natriumnitroprussid (NPN) und Isosorbiddinitrat (ISDN) sowie der Effekt der kombinierten Anwendung von NPN und der IABP auf den enddiastolischen linksventrikulären Druck (LVedP) und Spitzendruck im linken Ventrikel (LVP) bei initial normalen (LVedP < 7 mmHg) und erhöhten (LVedP > 15 mmHg) Füllungsdrucken.
(Mittelwerte ± SEM sind eingetragen. Bei n < 5 ist nur der Mittelwert angegeben.)

3.3.5. Diastolischer und mittlerer Aortendruck (AoP_{diast} und AoP_m)

a) Effekte bei LVedP < 7 mmHg

Durch die intraaortale Ballongegenpulsation stieg der diastolische Aortendruck (Abb. 18) um 7 % von 70 ± 12,0 auf 75 ± 10,2 mmHg ($p > 0,05$), der mittlere Aortendruck um 11 % von 83 ± 11,9 auf 94 ± 11,4 mmHg ($p > 0,05$).

NPN führte zu einer starken Senkung des Aortendruckes: Sowohl AoP_{diast} (- 23 %, 78 ± 3,5 → 60 ± 6,0 mmHg), als auch AoP_m (- 21 %, 91 ± 2,9 → 71 ± 5,4 mmHg) fielen signifikant ab.

Die Wirkungen des ISDN waren weniger ausgeprägt und lagen außerhalb des Signifikanzbereiches. AoP_{diast} fiel um 11 % von 75 ± 5,0 auf 67 ± 4,8 mmHg, AoP_m um 12 % von 86 ± 5,8 auf 76 ± 5,9 mmHg.

Die IABP wirkte der nitratbedingten Druckreduktion entgegen.

AoP_{diast} stieg um 8 % von 60 ± 6,0 auf 65 ± 4,4 mmHg und AoP_m gleichfalls um 8 % von 71 ± 5,4 auf 77 ± 4,8 mmHg.

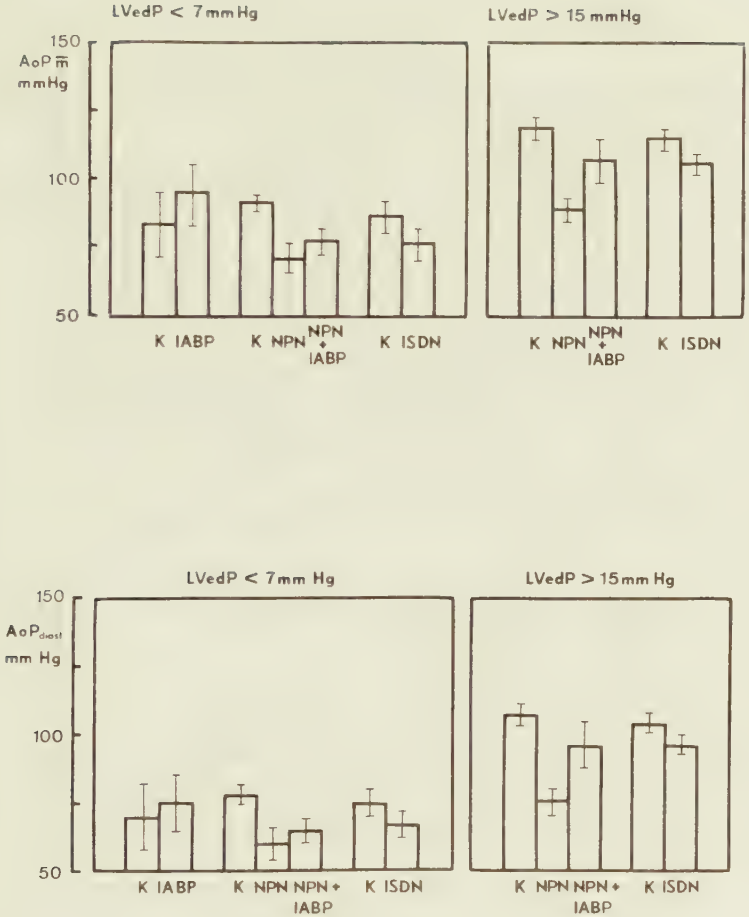


Abb. 18: Der Einfluß von Nitroprussidnatrium (NPN), Isosorbiddinitrat (ISDN), intraaortaler Ballongegenpulsation (IABP) und von NPN in Kombination mit der IABP auf den mittleren (AoP_m) und diastolischen Aortendruck (AoP_{diast}) bei normalen (LVedP < 7 mmHg) und erhöhten (LVedP > 15 mmHg) Füllungsdrucken.
(Mittelwerte und ± SEM sind angegeben)

b) Effekte bei LVedP > 15 mmHg

In dieser Gruppe zeigte sich die Wirkung des NPN auf den Aortendruck deutlicher als in der ersten.
Denn AoP_{diast} nahm um 30 % von 107 ± 4,0 auf 75 ± 4,8 mmHg ($p < 0,05$) ab, AoP_m um 28 % von 119 ± 4,2 auf 89 ± 4,4 mmHg ($p < 0,05$).
ISDN führte auch hier zu einer geringeren Aortendrucksenkung als NPN. AoP_{diast} ging um 8 % von 104 ± 3,6 auf 96 ± 3,6 mmHg und AoP_m sank um ebenfalls 8 % von 115 ± 3,9 auf 106 ± 3,8 mmHg.
Nach der Druckreduktion mit NPN konnte durch kombinierten Einsatz der IABP mit dem Nitrat AoP_{diast} um 28 % von 75 ± 4,8 auf 96 ± 8,5 mmHg angehoben werden und AoP_m um 20 % von 89 ± 4,4 auf 107 ± 8,0 mmHg.
Diese Veränderungen waren statistisch nicht signifikant.

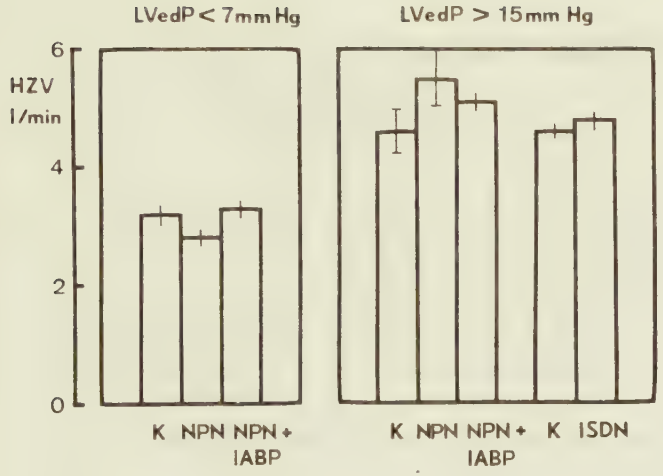
3.3.6. Herzzeitvolumen (HZV)

a) Effekt bei LVedP < 7 mmHg

Das HZV wurde durch die Applikation von NPN von 3,2 auf 2,8 l/min um 13 % reduziert (Abb. 19). Durch kombinierte Anwendung von NPN und IABP stieg jedoch das HZV wieder auf 3,3 l/min an.

b) Effekt bei LVedP > 15 mmHg

Unter der Wirkung von NPN nahm das Herzzeitvolumen um 20 % von 4,6 ± 0,3 auf 5,5 ± 0,3 l/min ($p > 0,05$) zu und fiel durch Zuschalten der IABP auf 5,1 l/min ab.
Nach Gabe von ISDN kam es zu einer geringen Flußzunahme von 4,6 auf 4,8 l/min.



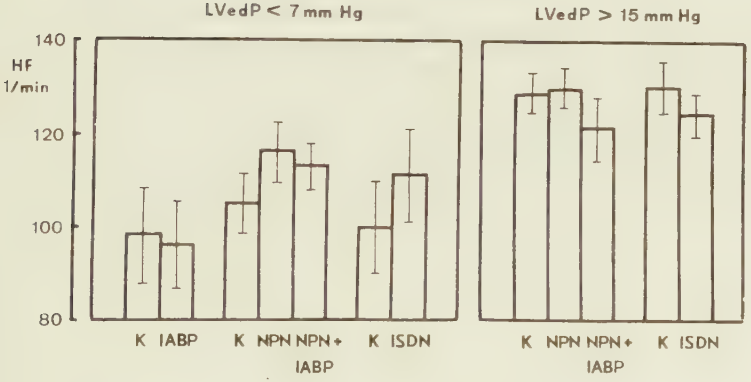


Abb. 19: Der Effekt von Nitroprussidnatrium (NPN) Isosorbiddinitrat (ISDN), intraaortaler Ballongegenpulsation IABP) und von NPN in Kombination mit IABP auf das Herzzeitvolumen (HZV) und die Herzfrequenz (Hf) ausgehend von normalen (LVedP < 7 mmHg) und erhöhten LVedP > 15 mmHg) Füllungsdrucken.
(Bei n < 5 sind nur Mittelwerte gegeben, sonst Mittelwert ± SEM)

3.3.7. Herzfrequenz (Hf)

a) Effekte bei LVedP < 7 mmHg

Die intraaortale Ballongegenpulsation führte zu einer Verminderung der Herzfrequenz (Abb. 19) von 98 ± 10,4 auf 96 ± 9,4 1/min.
Die unter NPN-Wirkung erhöhte Herzfrequenz (105 ± 6,4 → 116 ± 6,6 1/min) nahm nach Beginn der intraaortalen Ballongegenpulsation wieder ab und betrug 113 ± 5,0 1/min.
Unter ISDN kam es zu einer Frequenzerhöhung von 100 ± 9,9 auf 111 ± 10,1 1/min.

b) Effekte bei LVedP > 15 mmHg

NPN-Applikation löste keine wesentliche Frequenzänderung aus (129 ± 4,3 → 130 ± 4,4 1/min) und führte erst in kombiniertem Einsatz mit der IABP zu einer Abnahme der Herzfrequenz auf 121 ± 6,9 1/min.
Alle diese Änderungen waren statistisch nicht signifikant.

3.3.8. Maximale Druckanstiegs- und Relaxationsgeschwindigkeit (dP/dt_{max} und dP/dt_{min})

a) Effekt bei LVedP < 7 mmHg

Die IABP bewirkte einen geringen Zuwachs der Druckanstiegsgeschwindigkeit um 5 % von 1982 ± 178 auf 2084 ± 192 mmHg/sec, dagegen eine Verminderung der Relaxationsgeschwindigkeit von 2129 ± 286 auf 2024 ± 277 mmHg/sec um ebenfalls 5 % (Abb. 20).
Die Applikation von NPN führte zu stärkeren Änderungen dieser beiden Parameter. DP/dt_{max} fiel von 1969 ± 83 auf 1760 ± 98 mmHg/sec um 11 %, dP/dt_{min} von 2368 ± 197 auf 1949 ± 226 mmHg/sec um 18 %.
Durch zusätzlichen Einsatz der IABP kam es zu einem geringen Zuwachs von dP/dt_{max} (+ 4 %: 1760 ± 98 → 1826 ± 157 mmHg/sec) und dP/dt_{min} (+ 4 %: 1949 ± 226 → 1998 ± 250 mmHg/sec).
Unter der Wirkung von ISDN ging dP/dt_{max} von 1557 ± 143 auf 1440 ± 161 mmHg/sec um 8 % und dP/dt_{min} von 1863 ± 225 auf 1796 ± 280 mmHg/sec nur um 4 % zurück.
Alle Änderungen waren statistisch nicht signifikant.

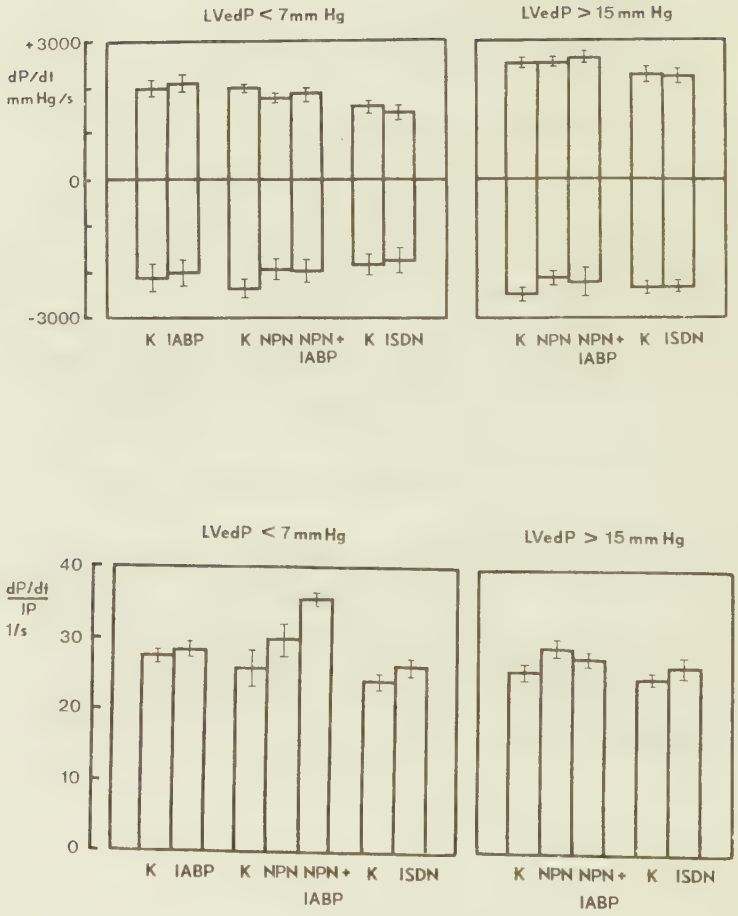


Abb. 20: Der Einfluß von Nitraten (NPN und ISDN) und der intraaortalen Ballongegenpulsation sowie einer kombinierten Anwendung von NPN und IABP auf die maximale Druckanstiegsgeschwindigkeit (dP/dt_{max}), die Relaxationsgeschwindigkeit (dP/dt_{min}) und den Kontraktilitätsindex dP/dt/IP bei normalen LVedP < 7 mmHg) und erhöhten (LVedP >15 mmHg) Füllungsdrucken.
(Mittelwerte ± SEM sind eingezeichnet)

b) Effekt bei LVedP > 15 mmHg

Im Gegensatz zur ersten Gruppe blieb dP/dt_{max} nach Infusion von NPN nahezu unverändert (+ 1 %: 2513 ± 104 → 2531 ± 94 mmHg/sec), während dP/dt_{min} um 14 % von 2501 ± 146 auf 2148 ± 153 mmHg/sec fiel.

Durch zusätzlichen Einsatz der IABP kam es zu einer leichten Zunahme der Druckanstiegsgeschwindigkeit von 2531 ± 94 auf 2621 ± 126 mmHg/sec und der Relaxationsgeschwindigkeit von 2148 ± 153 auf 2224 ± 308 mmHg/sec. Beide Änderungen betrugen 4 %.

Die Wirkung von ISDN auf die beiden Parameter war nach Volumenbelastung deutlich schwächer als zuvor. DP/dt_{max} nahm von 2249 ± 167 auf 2211 ± 161 mmHg/sec um 2 %, dP/dt_{min} von 2342 ± 139 auf 2322 ± 127 mmHg/sec um 1 % zu.

Für alle Änderungen war keine statistische Signifikanz zu errechnen.

3.3.9. Quotient aus maximaler Druckanstiegsgeschwindigkeit und linkem Ventrikeldruck zum Zeitpunkt von dP/dt_{max} ($\frac{dP/dt}{IP}$)

a) Effekte bei LVedP < 7 mmHg

Der Kontraktilitätsindex dP/dt:IP (Abb. 20) stieg durch die Wirkung der IABP um 4 % von 27,4 ± 5,3 auf 28,3 ± 7,0 1/sec ($p > 0,05$).
NPN führte zu einem Anstieg von dP/dt:IP um 16 % von 25,7 ± 2,5 auf 29,8 ± 2,3 1/sec ($p > 0,05$).
Die zusätzlich eingesetzte IABP hob den Index um weitere 19 % von 29,8 ± 2,3 auf 35,6 ± 1,7 1/sec an ($p < 0,05$).
Die Infusion von ISDN hatte eine Steigerung von dP/dt:IP um 8 % zur Folge (24 ± 1,3 → 25,9 ± 1,3 1/sec ($p > 0,05$)).

b) Effekte bei LVedP > 15 mmHg

Nach NPN-Applikation kam es zu einer signifikanten Steigerung von dP/dt:IP um 14 % von 25,5 ± 1,1 auf 29,1 ± 1,3 1/sec, die jedoch bei kombinierter Anwendung von NPN und der IABP um 5 % auf 27,6 ± 1,3 1/sec reduziert wurde ($p > 0,05$).
ISDN führte zu einer Zunahme von dP/dt:IP von 24,7 ± 0,7 auf 26,4 ± 1,5 1/sec um 7 % ($p > 0,05$).

3.3.10. Funktion des ischämischen (L_1) und normal perfundierten (L_2) Myokards

a) Effekte bei LVedP < 7 mmHg

Im Ischämiebereich zeigte sich der Einfluß der IABP (Abb. 21) auf die regionale Myokardfunktion am nachhaltigsten an ΔL_1ej. Eine signifikante Zunahme ($p < 0,05$) von ΔL_1ej um 34,7 ± 12,1 % ging mit einer signifikanten Verkleinerung von EDL_1 (- 1,2 ± 0,5 %) und ESL_1 (- 3,2 ± 0,6 %) einher.
Auch im Kontrollsegment war ΔL_2ej vergrößert (+ 14,3 ± 11,8 %; $p > 0,05$), jedoch weit weniger als ΔL_1ej im Ischämiebereich. EDL_2 war um 0,7 ± 0,2 % ($p < 0,05$) und ESL_2 um 0,9 ± 0,5 % ($p > 0,05$) reduziert.

Im Gegensatz zur Verbesserung der regionalen Muskelfunktion im ischämischen Areal unter der IABP stand die Funktionsverschlechterung nach Applikation von NPN. ΔL_1ej war hier um 13,7 ± 7,4 % ($p > 0,05$), EDL_1 um 4,1 ± 0,7 % ($p < 0,05$) und ESL_1 um 0,7 ± 1,3 % ($p > 0,05$) vermindert.
Im Kontrollsegment waren ΔL_2ej (- 1,1 ± 8,1 %; $p > 0,05$), EDL_2 (- 4,5 ± 0,7 %; $p < 0,05$) und ESL_2 (- 3,7 ± 0,9 %; $p < 0,05$) in gleicher Richtung verändert.

Die unter NPN-Wirkung eingeschränkte Amplitude ΔL_1ej konnte durch zusätzlichen Einsatz der IABP wieder vergrößert werden und war somit geringfügig größer (+ 2,1 ± 12,3%)als der Ausgangswert vor Beginn der Untersuchungen.

ESL_1 (-3,2 %) nahm wie unter isolierter Pumpenwirkung stärker ab als EDL_1 (- 1,1 %). Die resultierenden Segmentlängen EDL_1 (94,8 ± 0,9 %) und ESL_1 (96,1 ± 1,5 %) unterschieden sich signifikant ($p < 0,05$) von den Ausgangswerten (100 %).
Im Kontrollsegment nahmen - im Vergleich zur isolierten NPN-Wirkung - EDL_2, ESL_2 und ΔL_2ej weiter ab und betrugen 94,5 ± 1,0 % ($p < 0,05$), 95,7 ± 1,2 % ($p < 0,05$) und 98,5 ± 12,9 % ($p > 0,05$).

Die Applikation von ISDN führte zu einer signifikanten Verminderung von ΔL_1ej (- 33 ± 7,6 %), die ausgeprägter war als unter NPN. EDL_1 war nur minimal verändert (- 0,6 ± 0,6 %; $p > 0,05$), ESL_1 dagegen signifikant vergrößert (+ 3,2 ± 0,9 %).
Im normal perfundierten Myokard waren alle Größen reduziert (EDL_2: - 1,9 ± 0,6 %; $p < 0,05$, ESL_2 - 0,6 ± 0,6 %; $p > 0,05$, ΔL_2ej: - 5,0 ± 5,6 %; $p > 0,05$).

Für das ischämische Myokardsegment wurde der Amplitudenanteil der Ejektionsphase in Relation zur Gesamtamplitude gesetzt ($\Delta L_1ej/\Delta L_1$). Dabei zeigte sich, daß $\Delta L_1ej/\Delta L_1$ unter Wirkung der IABP größer wurde und von 50,5 ± 3,8 auf 59,7 ± 5,9 % ($p > 0,05$) anstieg (Abb. 22).
Eine signifikante Verkleinerung dieses Quotienten von 53,3 ± 2,2 auf 45,1 ± 2,5 % war nach Applikation von NPN zu beobachten. Die zusätzliche Ballongegenpulsation führte zu einer geringen Steigerung von $\Delta L_1ej/\Delta L_1$ auf 47,9 %. Ebenso wie unter NPN wurde unter dem Einfluß von ISDN eine Verschlechterung der regionalen Myokardfunktion im Ischämiebereich sichtbar, da $\Delta L_1ej/\Delta L_1$ von 67,0 ± 8,3 auf 54,9 ± 10,2 % zurückging.

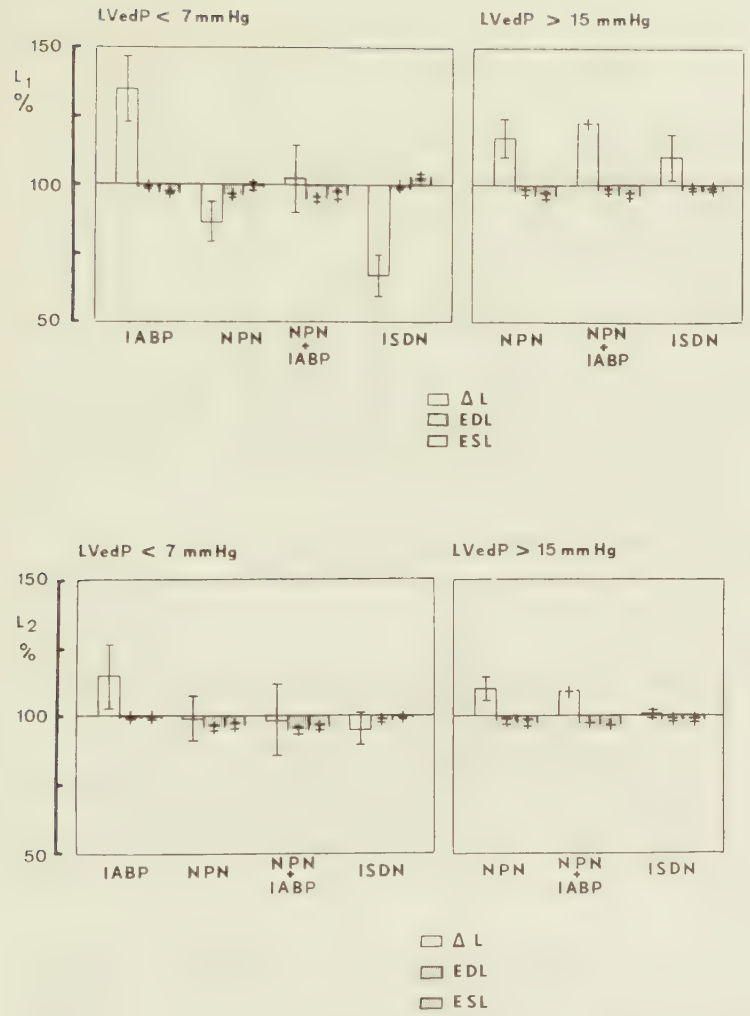


Abb. 21: Der Effekt von intraaortaler Ballongegenpulsation (IABP), Nitroprussidnatrium (NPN), Isosorbiddinitrat (ISDN) und der Einfluß einer Kombination von NPN und IABP auf das Kontraktionsverhalten ischämischer (L_1) und normal perfundierter (L_2) Myokardbezirke. Änderungen der enddiastolischen Länge (EDL), der endsystolischen Länge (ESL) und der Verkürzungsamplitude während der Ejektionsphase (ΔL) der Myokardsegmente sind in Prozent vom Ausgangswert (= 100 %) für normale (LVedP < 7 mmHg) und erhöhte (LVedP > 15 mmHg) Füllungsdrucke aufgetragen. (Bei n < 5 sind nur Mittelwerte, sonst Mittelwert $\pm$ SEM gegeben)

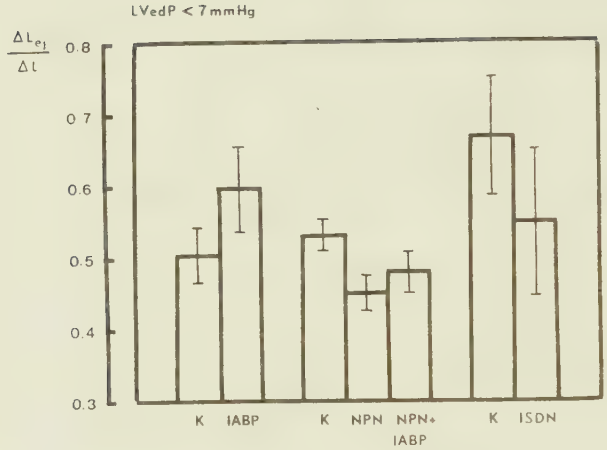


Abb. 22: Der Einfluß der intraaortalen Ballongegenpulsation (IABP), von Nitroprussidnatrium (NPN) und Isosorbiddinitrat (ISDN) und einer kombinierten Anwendung von NPN und IABP auf das Verhältnis des Verkürzungsanteils während der Ejektionsphase zur gesamten Verkürzungsamplitude ($\Delta L_{ej}/\Delta L$) am ischämischen Myokardsegment (L_1) ausgehend von normalen Füllungsdrucken (LVedP < 7 mmHg).

b) Effekte bei LVedP > 15 mmHg

Ganz im Gegensatz zur NPN-Wirkung bei initial normalen ventrikulären Füllungsdrucken stand die Zunahme von ΔL_1ej im ischämischen Myokardsegment. Eine signifikant vergrößerte Amplitude ΔL_1ej (+ 17,1 ± 7,0%) sowie die Abnahme von EDL_1 (- 2,5 ± 0,9 %; $p < 0,05$), ESL_1 (- 4,0 ± 1,0 %; $p < 0,05$) kennzeichneten die Veränderungen der regionalen Muskelfunktion.
Im Kontrollbezirk konnten ähnliche Beobachtungen gemacht werden. Dort nahm ΔL_2ej um 9,5 ± 4,1 % ($p < 0,05$) zu, während EDL_2 um 2,2 ± 0,8 % ($p < 0,05$) und ESL_2 um 3,0 ± 1,1 % ($p < 0,05$) kleiner wurden.

Die kombinierte Anwendung von NPN und intraaortaler Ballongegenpulsation führte zu einem weiteren Anwachsen von ΔL_1ej um 5,7 % auf 122,8 %. Die Segmentlängen EDL_1 und ESL_1 zeigten sich durch die IABP kaum beeinflußt (EDL_1: + 0,5 %, ESL_1: + 0,4 %) und betrugen 98 ± 0,8 % bzw. 96,4 ± 1,0 % ($p < 0,05$).
Im Kontrollsegment konnte keine Amplitudenzunahme gemessen werden, denn ΔL_2ej ging auf 108,6 zurück.

EDL_2 und ESL_2 waren im 97,1 ± 1,5 % ($p < 0,05$) und 96,5 ± 1,7 % ($p > 0,05$) ebenfalls kleiner.

Neben NPN erwirkte auch ISDN im Ischämiebezirk eine Funktionsverbesserung, die am Anstieg von ΔL_1ej um 10,3 ± 8,5 % zu erkennen war. Die enddiastolischen und endsystolischen Segmentlängen nahmen gleichzeitig ab (EDL_1: 98,5 ± 0,5 %; $p < 0,05$, ESL_1: 98,6 ± 0,6 %; $p < 0,05$).
Im Kontrollbereich wurden EDL_2 (- 1,6 ± 0,5 %) und ESL_2 (- 1,7 ± 0,5 %) ebenfalls signifikant kleiner, ohne daß sich jedoch ΔL_2ej (+ 0,5 ± 1,5 %) deutlich änderte.
Der Quotient $\Delta L_1ej/\Delta L_1$ zeigte nach Volumenbelastung keine signifikanten Änderungen.

4. DISKUSSION

4.1. Wertung der Methodik

4.1.1. Tiermaterial, Narkose, allgemeine Meßverfahren, Meßinstrumente und Meßfühler

Für die experimentellen Untersuchungen wurde als Versuchstier der Hund gewählt, da die meisten für diese Fragestellung relevanten Vergleichsuntersuchungen an diesem Tier durchgeführt wurden.

Zur Narkose verwendeten wir das von KETTLER et al. (63) beschriebene Kombinationsverfahren, Dipiritramide und Lachgas, um die unter Barbituratnarkosen beobachtete negativ inotrope Beeinflussung des myokardialen Funktionszustandes (68) zu umgehen. Bei mehreren Studien über die Myokardfunktion machten wir im Vergleich mit anderen Narkosemethoden mit diesem Verfahren bezüglich der geringen Auswirkungen auf das Herz-Kreislaufsystem und der guten Steuerbarkeit die besten Erfahrungen. Im Gegensatz zur Steigerung der Herzfrequenz unter Barbituraten waren bei dieser Narkoseform vereinzelt bradykarde Phasen (Hf < 80/min) zu beobachten, die mit Atropin rasch zu korrigieren waren. Bei Beurteilung der Narkosetiefe nach den gültigen Kriterien (33) ließ sich durch die Dauerinfusion von Dipidolor ein kontinuierlicher Verlauf zeigen.

Die Druckmessung mit Kathetertipmanometern ist mit einer hohen Temperaturempfindlichkeit der Druckaufnehmer belastet. Da die Manometer bei Körpertemperatur im Wasserbad geeicht wurden und eine Auskühlung der Tiere mit Infrarotstrahlern zu verhindern war, konnte der temperaturabhängige Fehler auch bei Langzeitversuchen (> 10 h) unter 1 % gehalten werden (42).

Der Fehler bei der elektromagnetischen Strömungsmessung läßt sich durch Vermeidung von Störmöglichkeiten bei der Nulldurchflußbestimmung, Eichung und Beachtung mechanischer und elektrischer Artefakte in der Größe von ca. 5 % halten (85).

Eine ausreichende Genauigkeit bei der Bestimmung des Stromzeitvolumens an der stenosierten Koronararterie mit dem gepulsten Ultraschall-Doppler-Verfahren ist nur bei Vermeidung zusätzlicher Turbulenzen am Ort der Messung möglich. Deshalb ist ein entsprechender Abstand zwischen Stenose und Meßkopf einzuhalten (49). Mit maximalen Abweichungen bis zu 15 % muß gerechnet werden.

4.1.2. Ultraschall-Laufzeitverfahren zur Messung der regionalen Myokardfunktion

Die Ultraschall-Laufzeittechnik wurde für Längenmessungen am Herzen von RUSHMER et al. (109) und STEGALL et al. (119) eingeführt. Durch die Größe der Meßfühler (5 - 6 mm) waren die Anwendungsmöglichkeiten des Verfahrens sehr begrenzt. STEGALL et al. (119) führten nach epikardialer Fixation der Kristalle Messungen des äußeren Ventrikeldurchmessers durch, während PELLET et al. (99) und

STINSON et al. (120) nach Fixation am Endokard innere Durchmesser bestimmten. Während diese Methode zunächst auf Messungen der externen und internen Durchmesser beschränkt war, konnten 1973 mit einer von D. FRANKLIN entwickelten Modifikation des Verfahrens und durch Miniaturisierung der Meßgeber kontinuierliche Messungen von Längen und Längenänderungen regionaler Myokardsegmente durchgeführt werden (32). Die norwegische Gruppe um BUGGE-ASPERHEIM (11) arbeitete bereits 1969 mit einer ähnlichen Methode. Bei den Versuchen zur vorliegenden Arbeit kam eine Weiterentwicklung zum Einsatz, deren technische Grundlagen von HEIMISCH et al. (52) erarbeitet wurden.

Nach Implantation der Meßfühler in das Myokard ist die Messung der regionalen Muskelfunktion in beliebigen Bezirken, Schichten und entlang beliebig gewählter Kontraktionsvektoren möglich. Selbst die Papillarmuskelbewegung in situ kann mit dieser Methode erfaßt werden (46). Bei theoretisch meßbaren Segmentlängen von 2 - 100 mm wurde versucht, die Abstände der Kristalle möglichst klein zu halten (10 - 20 mm), um Krümmungen der Ventrikelwand vernachlässigen und die Segmentbewegung als zweidimensionalen Vorgang betrachten zu können. Nur vereinzelt war die Implantation der Kristalle mit einer Traumatisierung verbunden, die als kleine Blutung mit einer Ausdehnung von ca. 1 mm imponierte. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen THEROUX et al. (123) bei histologischen Untersuchungen des die Kristalle umgebenden Gewebes.

Die implantierten Wandler bleiben ohne zusätzlich erforderliche Fixation und Traumatisierung wegen ihrer geringen Masse und der hohen Flexibilität der zuführenden Leitungen in stabiler Position. Daß bei den Untersuchungen eine sehr gute Langzeitstabilität erwartet werden darf, zeigt die Beobachtung bei chronisch implantierten Meßfühlern (44).

Die akustischen Linsen erweitern den Schallkegel bis zu einem Abstrahlwinkel von 45°, so daß trotz auftretender Rotation der Wandler während des Herzzyklus der Schall noch auf den Empfänger trifft. Ein statisch bedingter Fehler von maximal 200 µm ist durch die Schaltzeiten verursacht und wird als systemimmanenter Fehler berücksichtigt und eliminiert. Zudem tritt ein dynamischer Fehler von 75 µm auf (47). Die hohe Auflösung des Ultraschallgerätes (< 50 µm), seine große elektronische Stabilität und die fehlende Temperaturbeeinflußbarkeit im Bereich von 15 - 30° C gewährleisten eine exakte Messung des dynamischen Verhaltens von Myokardsegmenten. Außer dem Ultraschall-Laufzeitverfahren werden noch andere Verfahren zur Erfassung regionalen myokardialen Kontraktionsverhaltens angewendet. Sie lassen sich in direkte und indirekte Methoden einteilen, wobei bei den direkten eine Thorakotomie erforderlich ist. Der ersten Gruppe sind die WHITNEY-Elemente (129), die WALTON-BRODIE-Elemente (8) und die "Marker-Technik" (13, 51, 74) zuzuordnen. Als indirekte Verfahren sind die Ventrikulographie (54, 130), die Koronarangiographie (25, 130), die Radarkymographie (62), die Szintiphotographie (131) und die Echokardiographie (26) von Bedeutung.

Gegenüber diesen Methoden besitzt die von uns eingesetzte Ultraschall-Technik folgende Vorteile:

1. Eine hohe Auflösung und Genauigkeit.
2. Nur minimale Traumatisierung des Gewebes durch die Implantation der Kristalle.
3. Durch die kleine Masse der Wandler ist eine stabile Lage im Myokard ohne zusätzliche Fixation garantiert.
4. Die geringe Größe der Transducer erlaubt die Implantation in beliebigen Tiefen des Myokards und somit eine Differenzierung zwischen den einzelnen Wandschichten.
5. Messungen sind im akuten Experiment wie nach chronischer Implantation der Meßgeber möglich.

Außerdem ist die Methode auch in der Klinik während herzchirurgischer Eingriffe ohne Risiko für den Patienten anwendbar (42).

Den hier aufgezählten Vorzügen steht jedoch der Nachteil der Invasivität entgegen, der eine breitere Anwendung in der klinischen Diagnostik kompliziert.

4.2. Ventrikelfunktion und regionale Myokardmechanik

4.2.1. Physiologischer Funktionszustand

Eine differenzierte Beurteilung der Ventrikelfunktion ist nur möglich, wenn sowohl die Pump- als auch die Muskelfunktion des Herzens untersucht werden. Denn eine isolierte, regional limitierte Myokardschädigung beim Infarkt kann durch kompensatorische Hyperkinesie intakter Herzmuskelanteile für die Pumpfunktion ohne Folgen bleiben. Andererseits ist intaktes Myokard bei Bestehen eines schweren Klappenvitiums nicht in der Lage, eine ausreichende Pumpleistung zu erbringen. Die ausschließliche Beurteilung der Pumpfunktion läßt folglich keine Rückschlüsse auf den Zustand des Myokards zu. Eine umfassende Definition der Ventrikelfunktion erfordert die Messung folgender Determinanten:

1. Die Vordehnung der Muskelfasern, definiert durch den enddiastolischen Druck bzw. das enddiastolische Volumen ("preload").
2. Die Dehnbarkeit oder Compliance, das Verhältnis zwischen Druck und Volumen.
3. Die Spannungsentwicklung des Herzmuskels, die abhängig ist vom intraventrikulären Druck, vom Herzradius und der Wanddicke.
4. Die Kontraktilität, definiert durch die Beziehung Kraft-Geschwindigkeit (117).

Zur Analyse der Gesamtventrikelfunktion wurden deshalb diese Determinanten durch Messung der Größen LVedP, LVP, dP/dt und dP/dt:IP untersucht. Diese Parameter sind als über den Gesamtventrikel gemittelte Werte zu verstehen. Bei inhomogenen Funktionszuständen verschiedener Ventrikelanteile können, wie schon eingangs erwähnt, regional begrenzte Dysfunktionen durch kompensatorische Hyperkinesie anderer Muskelareale maskiert werden.
Das bedeutet, daß mit den Parametern der Gesamtventrikelfunktion unterschiedliche regionale Funktionszustände nicht erfaßt werden.

Aus dem Kurvenverlauf einer kontinuierlichen Abstandsbestimmung zweier implantierter Meßfühler kann sowohl qualitativ als auch quantitativ Aufschluß über den Funktionszustand des durch die zwei Kristalle definierten Myokardsegmentes gewonnen werden. Aus der Kurvenform kann auf die Lage des Segments in Beziehung zu den Herzachsen geschlossen werden. Bei der Umformung des Ventrikels in der isovolumetrischen Phase von einer ellipsoiden in eine mehr kugelförmige Gestalt (55, 110) nimmt die Länge des zur großen Herzachse parallelen Segments ab, während das dazu senkrecht abgegriffene Segment gedehnt wird (47). In der Auswurfphase verkürzen sich beide Segmente mit nahezu gleicher Geschwindigkeit. Die Absolutlängen EDL, ESL und ΔL sind aus der registrierten Kurve direkt mit hoher Genauigkeit zu bestimmen. Ihre Bestimmung erlaubt die Beurteilung des Funktionszustandes der Segmente. Ohne daß Änderungen der Determinanten der Ventrikelfunktion wirksam werden, zeigt ΔL in Abhängigkeit von der Lage des Segments unterschiedliche

Größe. LEWINTER et al. (75) beschreiben eine Abnahme der prozentualen Verkürzung vom Apex zur Basis. Während für ΔL am Apex 20 $\pm$ 1,9 % gemessen wurde, betrug ΔL an der Basis 14 $\pm$ 1,1 %. Zudem unterschieden sich die Verkürzungsamplituden epikardialer und subendokardialer Segmente. HAGL zeigte eine signifikant geringere Verkürzung des epikardialen als des subendokardialen Segments (42). In unseren Versuchen wurde bei subendokardialer Plazierung der Meßfühler im apexnahen Drittel der Ventrikelvorderwand, senkrecht zur großen Herzachse, eine durchschnittliche Bewegungsamplitude von 25,7 $\pm$ 8,1 % (n = 11) bestimmt.

Über die Analyse regionalen Kontraktionsverhaltens hinaus ermöglicht die Segmentfunktionskurve eine Beurteilung gesamtventrikulärer Größen unter der Voraussetzung einer homogenen Verteilung der regionalen Funktionsmuster (43). Untersuchungen von LEKVEN et al. (73) zur Bestimmung der Korrelation von Resultaten, die mit einer Ultraschallmethode, ähnlich der von uns eingesetzten, und dem Thermodilutionsverfahren zur Volumenbestimmung (27) gewonnen wurden, ergaben Koeffizienten zwischen 0,91 und 0,99. Dabei zeigte sich unabhängig von der Herzgröße eine sehr gute Korrelation zwischen Dimension der Myokardsegmente und linksventrikulärem Volumen.

Die enge Verknüpfung der regionalen und globalen Ventrikelfunktion unter der Voraussetzung einer homogenen Verteilung der Funktionsmuster zeigten Untersuchungen von HAGL et al. (42, 47) und BUGGE-ASPERHEIM und KIIL (10) deutlich. In diesen Experimenten zeigte sich nach

akuter Volumenbelastung mit Dextran als Zeichen des erhöhten "preload" ein Anstieg der EDL (10). Über den FRANK-STARLING-Mechanismus (31) setzte eine verstärkte Faserverkürzung mit Zunahme der Kontraktionsamplitude ΔL und somit, bezogen auf den Gesamtventrikel, eine Erhöhung des Schlagvolumens ein (42). Zur Erhöhung des "afterload" wurde von den Untersuchern eine supravalvuläre Aortenstenose gesetzt (10, 42). Zuerst zeigte sich die Wirkung der Stenose auf die Segmentparameter an der spontanen Zunahme der ESL, der akut unveränderten EDL und einer resultierend verminderten Kontraktionsamplitude. In den folgenden Zyklen wurde EDL bei vermindertem Schlagvolumen und konstantem venösem Rückstrom größer, bis durch stärkere Vordehnung der FRANK-STARLING-Mechanismus wirksam wurde und das Schlagvolumen wieder Ausgangswerte erreichte.

4.2.2. Auswirkungen einer ausgeschöpften Koronarreserve auf die Funktion von Ventrikel und regionaler Myokardmechanik

Das Herz ist schon in Ruhe das Organ mit der größten Sauerstoffextraktion. Eine Reduktion des Sauerstoffangebots bzw. eine Erhöhung des -bedarfs führt sekundär zu einer geringen Steigerung der O_2-Extraktion (57). Dieser Mechanismus hat praktisch jedoch nur eine untergeordnete Bedeutung. Bei Zunahme des O_2-Bedarfs oder bei Verminderung des Sauerstoffangebots und gleichbleibendem Bedarf kommt es primär über eine Abnahme des vaskulären Koronarwiderstandes zu einem Anstieg des Koronarflusses (90). VAN CITTERS und FRANKLIN stellten bei rennenden Hunden eine Zunahme der Koronardurchblutung

um das Sechsfache fest (125). Der Zuwachs vom Ruhe- durchblutungs- zum Maximalwert wird als Koronarreserve bezeichnet und läßt sich durch Messung der hyperämischen Reaktion nach kurzzeitiger Okklusion der Koronarien ermitteln. Die notwendige Variationsbreite der koronaren Durchblutungsvolumina bedarf eines sehr empfindlichen Regulationsmechanismus. Der koronare Fluß wird über den Gefäßtonus reguliert, der als vaskulärer Anteil etwa zwei Drittel des Gesamtwiderstandes ausmacht (115). Dem restlichen Drittel entspricht die extravaskuläre Komponente, die entscheidend durch den intramyokardialen Druck beeinflußt wird. RAFF et al. (102) führten zur Bestimmung der Komponenten des extravasalen Gefäßwiderstandes am Koronarsystem experimentelle Untersuchungen durch. Nach maximaler Dilatation der Koronarien mit Adenosin und bei konstantem Koronarperfusionsdruck untersuchten sie den Einfluß des "preload" auf den extravasalen Koronararterienwiderstand. Sie kamen zum Ergebnis einer Widerstandszunahme durch Ansteigen der Füllungsdrucke. So stieg bei einer Erhöhung von LVedP von 10 mmHg um 10 mmHg nach maximaler Erweiterung der Koronarien der Koronarwiderstand um 11 % des Ausgangswertes. Erhöhte Herzfrequenz und gesteigerte maximale Druckanstiegsgeschwindigkeit zeigten gleiche Wirkungen. Ein Ansteigen des intramyokardialen Druckes unter Belastung resultiert in erster Linie aus der Zunahme von Ventrikeldruck und Wandspannung (115). In zweiter Linie sind Herzfrequenz und Kontraktilitätszustand von Bedeutung. Die unter Belastung einsetzende Tachykardie führt zur Verkürzung der für die Koronarperfusion entscheidenden Diastolendauer. Die gleichzeitige Kontraktilitätszunahme verstärkt das Ansteigen des intramyokardialen Drucks.

Die von uns geschaffenen experimentellen Bedingungen mit kontinuierlicher Stenosierung ohne signifikante Änderung des Ventrikeldrucks, der Wandspannung, der Herzfrequenz und der Kontraktilität schaffen zunächst die Voraussetzungen für eine isolierte Beeinflussung der vaskulären Widerstandskomponente, deren Abnahme in steigendem Maß die Koronarreserve mobilisiert, bis eine maximale Dilatation erreicht ist. Erst nach Ausschöpfung der Koronarreserve und maximaler poststenotischer Dilatation wird die extravasale Widerstandskomponente zur bestimmenden Größe des Flusses.

Ein Einengen über diesen Stenosegrad hinaus führt zur Minderperfusion des abhängigen Myokardbezirkes und folglich zur Entwicklung einer Dysfunktion. Bei diesem Stenosierungsgrad ist der Punkt der kritischen Stenose erreicht, an dem alle Kompensationsmechanismen (reaktive Vasodilatation, vermehrte O_2-Extraktion) ausgeschöpft sind. Das klinische Korrelat zu diesem Zustand findet sich bei Patienten mit einer koronaren Herzerkrankung, bei denen es infolge einer hochgradigen Stenose einer Koronararterie zu einer Unterperfusion und Dysfunktion abhängiger Myokardareale kommt, ohne daß dabei die Globalfunktion des Ventrikels beeinträchtigt wird. Die normale Gesamtventrikelfunktion - trotz regionaler, ischämiebedingter Dysfunktion des Myokards - ist auf die kompensierende Wirkung der Hyperkinesie normal perfundierter Herzmuskelareale zurückzuführen (42). Da hier experimentell wie klinisch die Voraussetzung eines homogenen Funktionszustandes verschiedener Ventrikelanteile nicht mehr erfüllt ist, kann hier keine Korrelation zwischen Dimension der Myokardsegmente und ventrikulärem Volumen bzw. Schlagvolumen bestehen. In dem vorliegenden experimentellen

Modell ist im Vorderwandbereich des linken Ventrikels eine ischämische Dysfunktion wirksam, während das restliche Myokard normal fungiert: Da die Ausdehnung dieser Bezirke quantitativ nicht zu erfassen ist, kann unter diesen Bedingungen keine direkt erkennbare Korrelation des regionalen Funktionszustandes mit der Gesamtventrikelfunktion nachgewiesen werden.

Den Stenosegrad zu quantifizieren, ist sehr problematisch. Versuche, die Werte durch wiederholte, technisch identisch durchgeführte und gemessene Stenosierung innerhalb der $\pm$ 20 %-Grenzen zu reproduzieren, waren nicht erfolgreich. Eine nicht erfaßbare geometrische Änderung des Lumens und der Stenoselänge sowie Fältelungen des Gefäßes bei den hohen Stenosegraden sind wohl dafür verantwortlich. Außerdem ist der Grad einer kritischen Stenosierung von der Ausbildung von Kollateralen abhängig, die von Tier zu Tier unterschiedlich stark ausgeprägt sein kann (57). Impedanzmessungen zur genauen Erfassung des Stenosegrades sind meßtechnisch sehr schwierig und am Koronarsystem mit erheblichen methodischen Fehlern belastet. Eine Berechnung des Stenosegrades wurde deshalb unterlassen und als einzige relevante Bezugsgröße der Funktionszustand eines Myokardsegmentes gewählt, das im Versorgungsbereich der eingeengten Arterie lag. Eine Stenose wurde dann als kritisch angesehen, wenn Funktionsstörungen im Sinne einer Hypo- bzw. Dyskinesie mit Zunahme der EDL und einer Reduktion von Δ L nachgewiesen wurden. Durch Orientierung an den Auswirkungen der Stenose konnten individuelle Unterschiede der Tiere in der Reaktion auf einen definierten Stenosegrad übergangen und bezüglich der Effektivität hinsichtlich der regionalen Funktion gleiche Bedingungen geschaffen werden.

Die mit Dextran 60 durchgeführte Volumenbelastung zur Anhebung des "preload" ging mit einer Abnahme des Hämatokrit einher, der sich jedoch immer im Bereich zwischen 45 % und 35 % bewegte.

Untersuchungen von MESSMER et al. (87) ergaben, daß die Hämodilution mit Dextran 60 zur Verbesserung der Fließeigenschaften des Blutes führt. Sie basiert auf einer Verminderung der Viskosität, die eine Zunahme des HZV bzw. des Koronararterienflusses zur Folge hat. Durch den Anstieg der Perfusionsrate ist die Sauerstoffversorgung des Gewebes bis zu einem Hämatokrit von 25 - 30 % ungefährdet (86). HAGL et al. (48) und v. RESTORFF (104) konnten diese Resultate bestätigen. In den Untersuchungen von HAGL et al. (48) zeigte sich ein geringer Kontraktilitätszuwachs bei Berechnung von dP/dt_{max}:IP ebenso wie eine Verminderung der Dehnbarkeit des Myokards. Die regionale Myokardmechanik veränderte sich dabei im normal perfundierten Myokard in Richtung einer Hyperkinesie mit zunehmendem Δ L, im minderperfundierten Areal dagegen im Sinne einer Hypokinesie mit Verkleinerung der Kontraktionsamplitude. Diese Dilutionseffekte sind für die vorliegende Arbeit nicht relevant, da sich der Hämatokrit jeweils in nur geringem Ausmaß änderte und die gemessenen Änderungen auf die Kontrollwerte nach bereits erfolgter Hämodilution bezogen wurden.

4.2.3. Hämodynamik des insuffizienten Ventrikels

Die Leistungsreserven intakter Myokardbezirke des linken Ventrikels sind unter den gegebenen experimentellen Bedingungen selbst nach kritischer Stenosierung der LAD nicht ausgeschöpft. Dies wurde bei unseren Untersuchungen durch die ausbleibende Veränderung der hämodynamischen Funktionsgrößen deutlich. In der Klinik kann jedoch nicht immer von einem derart leistungsfähigen Ventrikel ausgegangen werden, sondern oft handelt es sich um eine Mehrgefäßerkrankung der Koronarien, bei der die Kontraktilitätsreserve des übrigen Myokards ebenfalls eingeschränkt ist. Der Ventrikel arbeitet dann in Grenzbereichen seiner Leistungsfähigkeit mit bereits ausgeschöpften Kompensationsmechanismen. Dies zeigt sich vor allem an der Unfähigkeit, das zum Herzen zurückfließende Blut dem Füllungsgrad entsprechend auszuwerfen, und hat einen ständig überhöhten linksventrikulären Füllungsdruck zur Folge. Eine Annäherung an diesen Zustand wurde bei den vorliegenden Untersuchungen experimentell durch Volumenbelastung mit Dextran 60 erreicht. Der enddiastolische Druck im linken Ventrikel wurde so stark angehoben, daß selbst eine über die homeometrische Autoregulation (112) ausgelöste Steigerung des kontraktilen Zustandes keine adäquate Entleerung des Ventrikels bewirkte.

Die starke Zunahme des "preload" kann nicht ohne Berücksichtigung des "afterload" diskutiert werden, da für beide Größen die LAPLACE-Beziehung von Evidenz ist. Da die Ventrikelgeometrie der eines Hohlkörpers entspricht (110), verhält sich nach dieser Beziehung die Wandspannung proportional zum Innendruck und zum Radius, dagegen umgekehrt proportional zur Wanddicke (12).

Durch die Volumenbelastung vergrößerte sich die Wandspannung durch entsprechende Veränderung ihrer Determinanten. Die systolisch entwickelte Wandspannung des Ventrikels ist direkt von der aortalen Eingangsimpedanz abhängig. Die Impedanz läßt eine Compliance- von einer Widerstandskomponente unterscheiden (17). Die erste Impedanzkomponente ist durch die Druck-Volumen-Charakteristik des aortalen Gefäßbettes bedingt, in der zweiten ist der Widerstand subsumiert, der durch den Gesamtquerschnitt der Arteriolen und die Viskosität des Blutes entsteht. Ein gesundes Herz ist in der Lage, trotz eines Impedanzanstieges, ein nahezu konstantes Schlagvolumen auszuwerfen. Eine akute Impedanzzunahme zeigt sich in einer wenige Zyklen dauernden Schlagvolumenreduktion. Über den FRANK-STARLING-Mechanismus (31, 118) kommt es zu einer Steigerung des Schlagvolumens durch Erhöhung der Faserausgangslänge. Durch die homeometrische Autoregulation setzt dann eine kompensatorische Steigerung des kontraktilen Zustands ein, wodurch die Füllungsdrucke bei gleichbleibender Auswurfleistung wieder reduziert werden können. Durch exzessive Impedanzzunahme mit entsprechender Erhöhung der diastolischen Ventrikelfüllung wird auf der FRANK-STARLING-Kurve ein Plateau erreicht. Es zeigt, daß trotz stärkerer Vordehnung nach Ausschöpfung der Kontraktilitätsreserve der Ventrikel unfähig ist, die Schlagarbeit zu steigern. In unserem Modell wurde dieser Zustand primär durch Volumenbelastung und daraus sekundär resultierender "afterload"-Erhöhung erzielt. Die experimentell induzierte Zunahme der enddiastolischen Volumina bewirkte innerhalb weiter Grenzen nur gering ansteigende Füllungsdrucke, bis endlich auf der Ruhedehnungskurve der Punkt erreicht war, an dem ein weiterer

Anstieg des Füllungsvolumens einen steilen enddiastolischen Druckanstieg bewirkte (Abb. 23).

Das Erreichen dieses Punktes wird entscheidend von der Dehnbarkeit des Herzmuskels, der Compliance, beeinflußt. Sie ist als Druck-Volumen-Beziehung des Herzmuskels definiert. HAGL et al. (45) fanden bei ihren Untersuchungen, daß durch die Viskositätsabnahme des Blutes nach Infusion von Dextran 60 der Koronararterienfluß, das intrakoronare Blutvolumen und das intramurale Volumen größer wurden. Der Anstieg des LVedP bei konstantem linksventrikulärem Volumen zeigte eine Abnahme der Compliance des linken Ventrikels. Auf Grund der geringen Hämatokritänderungen in den vorliegenden Untersuchungen ist jedoch mit keiner ausgeprägten Änderung der Compliance zu rechnen.

Die Kontraktilität, die zweite Eigenschaft des Myokards, ist aus dem Verhalten der Kraft-Geschwindigkeits-Relation zu bestimmen. Veränderungen dieses Parameters zeigen sich an der Zu- oder Abnahme des Schlagvolumens bei konstantem "preload" und afterload" (Abb. 24).

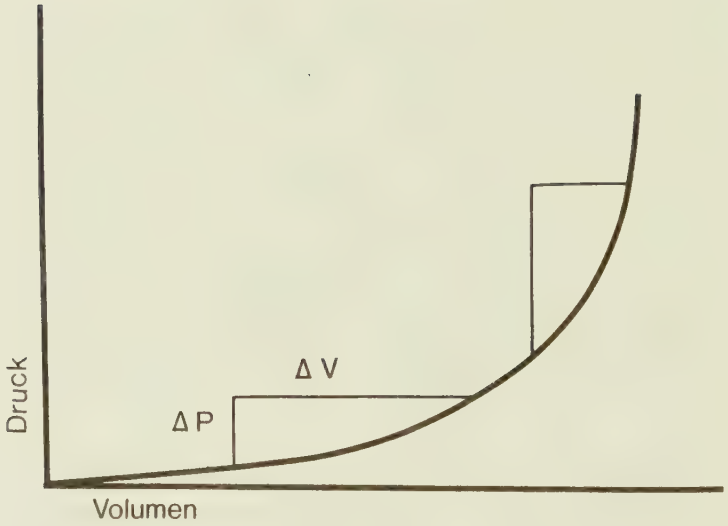


Abb. 23: Ruhedehnungskurve des Herzens.
Im Anfangsteil der Kurve ist eine starke Zunahme der Ventrikelfüllung mit nur geringem Druckanstieg verbunden, während von initial hoher Füllung ausgehend kleine Volumina hohe Drucksteigerungen mit sich bringen.

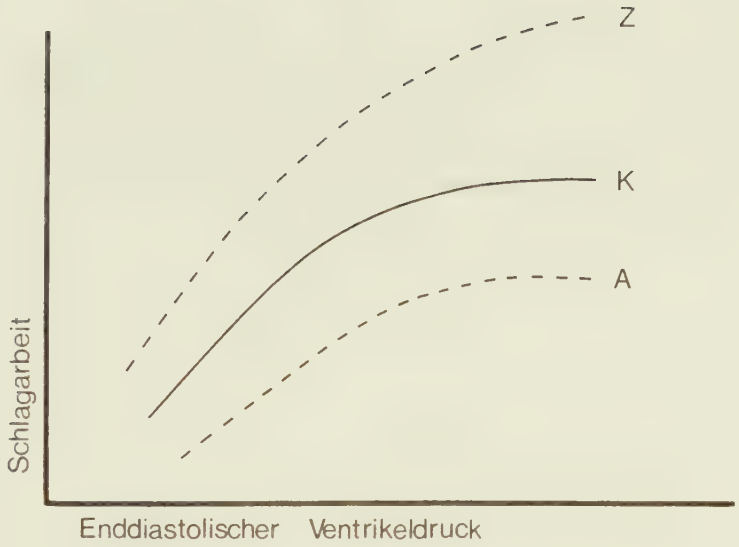


Abb. 24: Familie von Ventrikelfunktionskurven nach SARNOFF (111)
K Kontrollkurve
Z Zunahme der Ventrikelfunktion durch Kontraktilitätssteigerung
A Abnahme der Ventrikelfunktion durch Kontraktilitätsverminderung
Veränderung der Schlagarbeit längs einer Ventrikelfunktionskurve bedeutet Veränderung der Ventrikelfunktion durch Ausnützung des FRANK-STARLING-Effektes (31)

In unserem Modell wurde durch die Volumenbelastung des Ventrikels mit sekundärer Erhöhung des "afterload" die Kontraktilitätsreserve stark vermindert bzw. ausgeschöpft. Diese Mechanismen führten zu einer starken Erhöhung des Energiebedarfs. Dadurch arbeitete der Ventrikel in Grenzbereichen seiner Leistungsfähigkeit. Dieser erhöhte Energiebedarf konnte nach kritischer Stenosierung der LAD und zusätzlicher Erhöhung der extravasalen Koronarwiderstandkomponente in großen Herzmuskelanteilen nicht gedeckt werden.

4.3. Wirkungsmechanismus von Nitroprussidnatrium und Isosorbiddinitrat

Der Entdecker der hypotensiven Wirkung des NPN, DAVIDSOHN (22), vermutete, daß diese Substanz direkt auf das Vasomotorenzentrum einwirke. Dies konnte aber von JOHNSON (59), PAGE et al. (96) und KYNCL et al. (70) widerlegt werden, die einen direkten, relaxierenden Effekt an der glatten Muskulatur peripherer Gefäße nachwiesen. SOMLYO und SOMLYO (116) formulierten 1970 in der Annahme, daß NPN an der Zelle in die Funktion des Calciums bei der elektro-mechanischen Koppelung eingreift, folgende Hypothesen:

1. Hemmung des Calciumeinstroms
2. Entzug intrazellulär verfügbaren Calciums durch Speicherung oder durch verstärkten Calciumreflux
3. Verringerung der Sensibilität der kontraktilen Proteine gegenüber intrazellulärem freiem Calcium

NEEDLEMAN (94) entwickelte die Hypothese, daß für Vasodilatatoren wie NPN, Papaverin, Theophyllin, Isoproterenol und Acetaldehyd zwar verschiedene Rezeptoren an der Außenseite der Muskelmembran existieren, jedoch über einen gemeinsamen, Sulfhydryl-Gruppen enthaltenden Mediator die Relaxation der Zelle bewirkt wird. KREYE et al. (69) erarbeiteten eine quantitative Analyse der NPN-Wirkung an der glatten Muskulatur verschiedener Organe und bei verschiedenen Tieren. Dabei fanden sie, daß die Gefäßmuskulatur schon bei minimalen NPN-Konzentrationen (10^{-10}M) zur Relaxation gebracht werden kann. Die an Ratten durchgeführten Versuche

zeigten außerdem, daß Uterus- und Samenleitermuskulatur überhaupt nicht beeinflußt werden. Auch konnte weder eine stimulierende, noch blockierende Wirkung auf alpha- oder beta-Rezeptoren gezeigt werden. Am isolierten Vorhofmyokard des Meerschweinchens wurde zudem keine Änderung des kontraktilen Zustands durch NPN induziert. Dieser Befund deckt sich mit den Ergebnissen von KOMAREK und MANSFIELD (65), die am Hund gewonnen wurden. Im Gegensatz dazu wies STRAUER (121) bei Messungen am isolierten Papillarmuskel der Katze einen positiv inotropen Effekt des ISDN und Nitroglyzerin nach. Er vermutete, daß es infolge der Verbesserung des Ablaufs von Kontraktion und Relaxation durch die positiv inotrope Wirkung zu einer Abnahme der myokardialen Komponente des Koronarwiderstandes kommt, die zur Anhebung des Sauerstoffangebots führt. Die inotropiebedingte Steigerung des Sauerstoffverbrauchs wird nach Meinung des Autors durch die Abnahme von "preload" und "afterload", die den O_2-Verbrauch mindert, kompensiert. Trotz ähnlicher experimenteller Bedingungen kam MATHES (83) zum Ergebnis einer eindeutigen Kontraktilitätsminderung unter hohen Nitratdosen, während im Bereich therapeutischer Dosen die kontraktile Wirkung von ISDN und Nitroglyzerin bedeutungslos blieb. KOBER et al. (64) sahen in ihren Untersuchungen keine Abhängigkeit günstiger Nitroglyzerineffekte auf ischämisches Myokard vom Wirken einer positiv inotropen Komponente, die sie durch beta-Blockade mit Propanolol unterdrückten. Vielmehr sind nach Angaben der Autoren der Abfall von "preload" und "afterload" sowie als Folge davon die Reduktion der ventrikulären Wandspannung anzuführen, die zu einer Minderung des Sauerstoffverbrauchs führen. Außerdem resultiert aus der Abnahme der extravasalen

Widerstandskomponente ein höherer transmuraler Druck in den Koronarien, der zur besseren Perfusion der besonders vulnerablen subendokardialen Myokardschichten führt. Die gleichzeitige Dilatation der Koronarien durch Nitroglyzerin ist von untergeordneter Bedeutung.

Dem NPN und seinen Metaboliten ist eine toxische Wirkung zu eigen, deren Stärke in der Reihenfolge Thiocyanat, NPN, Cyanid zunimmt (84). Eine Schlüsselstellung in der Entgiftung der Abbauprodukte des NPN besitzt das Ferment Rhodanase (71). Seine Kapazität, bei Applikation von NPN anfallende Cyanidmengen zu Thiocyanat umzuwandeln, limitiert die zu infundierenden Dosen. FORTH et al. (28) kamen zu dem Ergebnis, daß Dosen von 1 mg/min bei einem Körpergewicht des Patienten von 60 kg die Entgiftungskapazität der Rhodanase nur zu ca. 44 % beanspruchen.

Bei Vorversuchen wurde die unter den gegebenen experimentellen Bedingungen günstigste Dosierung für NPN und ISDN bestimmt. Für NPN betrug dieser Wert 6 ug/kg KG und für ISDN 23 µg/kg KG. Da die applizierten Dosen weit unter einer kritischen Menge lagen, waren Vergiftungserscheinungen auszuschließen.

4.4. Wirkung der intraaortalen Ballongegenpulsation

Die Beeinflussung der Sauerstoffbilanz mit Nitraten erfolgt über eine Senkung des Sauerstoffbedarfs bei gleichzeitiger Verbesserung der Koronarperfusion. Als alternative Möglichkeit, auf die Sauerstoffversorgung Einfluß zu nehmen, wurde mit der intraaortalen Ballongegenpulsation ein mechanisches Verfahren konzipiert. Ihre Wirkung basiert auf einer Steigerung des Sauerstoffangebots durch zwei zu unterscheidende Mechanismen (127).

Als erster ist die diastolische Augmentation der Koronarperfusion zu beachten. Das Aufblasen des Ballonkatheters führt dazu, daß das Blutvolumen zwischen Ballon und Aortenklappen in Richtung der Koronarostien bewegt wird. Das während der Diastole zurück zum Herzen fließende Blut gelangt zu den Koronarostien, wenn der Einströmungswiderstand in die Koronararterien am geringsten ist. Die diastolische Druckerhöhung hinter den Aortenklappen steigert die Koronardurchblutung und erhöht so das myokardiale Sauerstoffangebot.

Der zweite Effekt der IABP ist die systolische Drucksenkung. Sie wird durch die rasche Entleerung des Ballons kurz vor Beginn der Systole erreicht, indem die Blockade des Blutstroms durch den Ballon aufgegeben wird. Der systolische Druck in der Aorta wird dadurch gesenkt und entsprechend die Druckbelastung für den linken Ventrikel vermindert. Die "afterload"-Reduktion senkt den myokardialen Sauerstoffverbrauch.

Die sekundäre Anhebung des arteriellen Drucks ist als weitere wirksame Komponente zu nennen, die dadurch zustande kommt, daß sich nach verbesserter Sauerstoffversorgung des Myokards und gesteigerter Förderleistung der arterielle Druck weiter stabilisieren kann. Der Zeitpunkt der EKG-gestriggerten Ballonblähung ist idealerweise kurz nach Aortenklappenschluß anzusetzen. Eine vorzeitige Ballonfüllung während der Austreibungsphase der Systole würde den Ventrikel zusätzlich belasten. Die Dauer der Ballonfüllung ist so einzustellen, daß die Entleerung kurz vor Öffnung der Aortenklappen erfolgt, so daß der Druck in der Aorta zu Ende der Diastole ein Minimum erreicht. Eine verspätete Deflation des Ballons würde den Ventrikel durch vermehrte Widerstandsarbeit zusätzlich belasten. Eine zu früh einsetzende Entleerung verkürzt die diastolische Augmentation und mindert den Effekt der systolischen Drucksenkung.

4.5. Diskussion der Ergebnisse

Seit MAJID und Mitarbeiter (78) 1971 mit Phentolamin eine Herzinsuffizienz behandelten und dabei eine Erhöhung des Herzminutenvolumens mit Senkung des linksventrikulären Füllungsdruckes erreichten, häufen sich Arbeiten, die über klinische Erfahrungen mit Nitraten in der Therapie des Linksherzversagens berichten (4, 15, 30, 79, 89, 122, 124). Obwohl die hauptsächlichen Wirkungen dieses Therapiekonzeptes auf die "afterload"-Reduktion zurückgeführt werden, ist auch die Beeinflussung des "preload" von Bedeutung. Die Vorbelastung des linken Ventrikels steht in engem Zusammenhang mit dem Druck im vorgeschalteten Niederdrucksystem. Als Teile dieses Gefäßsystems sind die venösen Kapazitätsgefäße, der rechte Vorhof und der rechte Ventrikel sowie das Lungengefäßsystem Wirkungsorte von Nitraten. Bei unseren Untersuchungen zeigte sich, daß die Wirkung der Nitrate auf das venöse System nach Volumenbelastung stärker war als zuvor. Während die Applikation von NPN und ISDN bei normalen linksventrikulären Füllungsdrucken zu keinen signifikanten Veränderungen von ZVP und PAP führte, wurden diese Größen ausgehend von hohem enddiastolischem Druck deutlich beeinflußt. Denn ZVP war durch NPN von $16 \pm 2{,}4$ auf $12 \pm 1{,}6$ ($p > 0{,}05$) gesunken. ISDN reduzierte ZVP von 15 auf 13 mmHg ($n = 4$). Ursache dieser Drucksenkung im venösen Teil des Gefäßsystems ist die Erweiterung der Kapazitätsgefäße, die durch die relaxierende Wirkung des NPN auf die glatte Muskulatur ausgelöst wird (59). Dadurch kommt es zu einer Umverteilung des Blutvolumens vom arteriellen in den venösen Gefäßschenkel (107). Diese als "pooling" bezeichnete verstärkte

Auffüllung venöser Blutreservoirs wurde von SCHLANT et al. (113) nach NPN-Applikation beobachtet, obwohl keine signifikante Veränderung des zentralen Blutvolumens nachzuweisen war. Sowohl SCHULTZ et al. (114) nach Herzoperationen, als auch CHATTERJEE et al. (15) bei Infarktpatienten sahen nach NPN-Infusion eine Verminderung des pathologisch erhöhten zentralen Venendrucks, des rechten Vorhof- bzw. des Pulmonalarteriendruckes und des LVedP. Auch PARMLEY et al. (98) und GUIHA et al. (41) kamen zu diesen Resultaten. Einen allgemeinen venösen "pooling"-Effekt durch Erweiterung der Kapazitätsgefäße vermuten GRAY et al. (40) als Ursache der verminderten systemischen und pulmonalen Venendrucke nach Infusion von ISDN. Bestimmungen des rechten Vorhofdruckes und des Pulmonalarteriendruckes nach Gabe von ISDN führten auch andere Autoren zu dieser Vermutung (2, 5). Die Druckreduktion in den Pulmonalarterien ist einmal auf die Erweiterung des Lungengefäßbettes zurückzuführen (41, 98), zum anderen auf den Abfall des zentralen Venendrucks durch Dilatation des venösen Kapazitätssystems. Umgekehrt kommt es durch die Widerstandserniedrigung im Lungengefäßbett zu einer verstärkten Entleerung der venösen Speicher. Da der linke Ventrikel während der Diastole funktionell dem Niederdrucksystem zuzuordnen ist, darf man beim Absinken des zentralen Venendrucks oder des Pulmonalarteriendrucks einen reduzierten linksventrikulären Füllungsdruck erwarten. Unter Nitratwirkung fiel bei unseren Untersuchungen der linksventrikuläre Füllungsdruck nahezu in gleicher Höhe wie der mittlere Pulmonalarteriendruck. So sank, ausgehend von normalem Füllungsdruck, nach Gabe von NPN PAP_m von 15,8 $\pm$ 0,8 auf 14,0 $\pm$ 1,1 mmHg und LVedP von 5,8 $\pm$ 0,7 auf 4,4 $\pm$ 0,5 mmHg

($p > 0,05$). Bei initial hohem Füllungsdruck sank PAP_m von 27 ± 2,0 auf 21 ± 1,3 mmHg ($p < 0,05$) und LVedP von 15,7 ± 1,4 auf 8,6 ± 0,9 mmHg ($p < 0,05$).

FRANCIOSA et al. (30) jedoch kamen zu dem Schluß, daß weniger der reduzierte "preload", bedingt durch venöses "pooling" und geringeren Rückstrom zum Herzen, als eben der verminderte "afterload" der entscheidende Faktor für die Abnahme des linksventrikulären Füllungsdruckes ist. In Abhängigkeit von der initialen Vor- und Nachbelastung des linken Ventrikels kamen wir bei unseren Untersuchungen zu unterschiedlichen Resultaten. Es kam zwar unter beiden experimentellen Bedingungen zu einem starken Abfall des "afterload", der "preload" wurde jedoch unterschiedlich beeinflußt. Ausgehend von normalen Füllungsdrucken führte die signifikante Erniedrigung des AoP_m von 91 ± 2,9 auf 71 ± 5,4 mmHg zu geringfügiger "preload"-Verminderung. Trotz eines kompensatorischen Anstiegs der Herzfrequenz von 105 ± 6,4 auf 116 ± 6,6 1/min ($p > 0,05$) kam es zur Reduktion des Herzminutenvolumens von 3,2 auf 2,8 l/min ($n = 2$). Die einsetzende Tachykardie vermochte somit die Schlagvolumenabnahme als Folge der "preload"-Reduktion nicht zu kompensieren. Anders verhielten sich diese Größen am volumenbelasteten Kreislauf. NPN führte ebenfalls zu einer signifikanten Verminderung des "afterload". Die Ausgangswerte für AoP_m und AoP_{diast} waren nach der Volumenbelastung jedoch auf einem deutlich höheren Niveau. Nach Verminderung dieser überhöhten Nachbelastung sank der ebenfalls überhöhte "preload" signifikant von 15,7 ± 1,4 auf 8,6 ± 0,9 mmHg. Trotz stark erniedrigter Vorbelastung war die Vordehnung des Ventrikels immer noch ausreichend, so daß sich das

Schlagvolumen bei konstanter Herzfrequenz durch Senkung der aortalen Eingangsimpedanz vergrößerte. DA LUZ et al. (21) sahen bei ihren Untersuchungen an Hunden, daß bei gleicher "afterload"-Reduktion in der Gruppe mit starkem Abfall des LVedP auf 6 - 7 mmHg Schlagvolumen und Herzminutenvolumen abnahmen, während bei Konstanz des Füllungsdruckes von 12 mmHg ein Zuwachs dieser beiden Größen zu beobachten war. Ebenfalls an Hunden analysierten ADAMS et al. (1) die NPN-Wirkung auf Herzfrequenz, Schlagvolumen und Herzminutenvolumen. Bei steigenden NPN-Dosen nahm das Schlagvolumen zwar ab, das Herzzeitvolumen blieb jedoch durch die einsetzende Tachykardie konstant.

Bei klinischen Studien sahen SCHLANT et al. (113) an normotensiven Patienten eine Verkleinerung von Schlagvolumen- und Herz-Index. Die in diesen Untersuchungen ebenfalls auftretende Tachykardie vermochte die Schlagvolumenreduktion nicht zu kompensieren, so daß ein vermindertes Herzminutenvolumen zu messen war. CHATTERJEE et al. (15) kamen zu den gleichen Resultaten. Anders jedoch als bei initial normalen Füllungsdrucken fanden sie bei hohen Ausgangswerten von LVedP eine Schlagvolumenzunahme und schlossen aus ihren Ergebnissen, daß die Auswurfleistung des linken Ventrikels bei Patienten mit normalem LVedP durch Vasodilatatoren nicht positiv beeinflußt werden kann. Je höher dagegen der Füllungsdruck vor Applikation von Nitraten ist, desto mehr kann sie nach Meinung der Autoren durch diese Substanzen verbessert werden.

Der mittlere Druck in der Aorta zeigt in Abhängigkeit von der hämodynamischen Ausgangssituation entsprechend dem Verhalten des Herzminutenvolumens unterschiedliche Veränderungen. Bei Patienten mit hochgradig eingeschränkter ventrikulärer Förderleistung konnten CHATTERJEE et al. (15) und andere Autoren (66, 100) unter Nitraten nur geringfügig reduzierte bzw. unveränderte mittlere arterielle Drucke messen. Der hier beobachtete nitratinduzierte Anstieg des Herzminutenvolumens war, da die Herzfrequenz konstant blieb, durch ein vergrößertes Schlagvolumen bedingt. COHN (17) gibt sogar ein Absinken der Herzfrequenz als Zeichen einer deutlichen Besserung der hämodynamischen Situation an. MILLER et al. (89) raten, bei Nitratbehandlung der chronisch ischämischen Herzerkrankung darauf zu achten, daß ein mäßig erhöhter Füllungsdruck erhalten bleibt, um einen reflektorischen Anstieg der Herzfrequenz infolge einer Schlagvolumenreduktion zu verhindern. Untersuchungen der NPN-Wirkung an normotensiven Patienten führten zu dem Ergebnis, daß ein starker Druckabfall im arteriellen Gefäßschenkel von einer Tachykardie begleitet wird, die über den Volumenrezeptor- und Barorezeptorenreflex ausgelöst wird (95, 105, 113). Diese Tachykardie ist Ausdruck eines erhöhten Sympathikotonus, ausgelöst durch eine ausgeprägte "preload"-Reduktion. Sie ist Folge der nitratinduzierten relativen Hypovolämie.

Unsere Untersuchungen über die Wirkung von ISDN ergaben, daß sich die Herzfrequenz wie unter Applikation von NPN verhielt, indem sie ausgehend von normalen Füllungsdrucken anstieg, ausgehend von erhöhten dagegen sank.
Die systolischen linksventrikulären Drucke und die Aortendrucke zeigten indes im Gegensatz zur NPN-Wirkung keinen signifikanten Abfall unter ISDN.

AFONSO et al. (2) sahen im Versuch an gesunden Hunden als Folge der ISDN-Applikation eine signifikante Reduktion des AoP_m in Begleitung einer Zunahme der Herzfrequenz. Klinische Untersuchungen von GRAY et al. (40) an chronisch herzinsuffizienten Patienten hatten zum Ergebnis, daß die Herzfrequenz unter ISDN unbeeinflußt blieb. Die Wirksamkeit einer Nitrattherapie mit ISDN ist nach den Ausführungen von BALIGADOO et al. (6) von der Höhe des pulmonalen Kapillardruckes (PCWP) direkt abhängig. Bei Patienten mit einem PCWP > 15 mmHg beobachteten sie einen Anstieg des Herz-Index bei gleichzeitig sinkender Herzfrequenz, dagegen eine Tachykardie bei initial normalem PCWP. Der arterielle Blutdruck änderte sich in der ersten Gruppe kaum, fiel jedoch stark in der zweiten. Dadurch wird die Vermutung von MIKULIC et al. (88) bekräftigt, daß bei Patienten mit normotensiven Kreislaufverhältnissen und bei solchen mit leichter Herzinsuffizienz die Applikation von ISDN zu einer Herzminutenvolumenabnahme führt. Denn bei dieser Patientengruppe ist die Schlagvolumenzunahme durch Verminderung der aortalen Eingangsimpedanz nicht groß genug, um eine Kompensation der Folgen einer reduzierten ventrikulären Füllung zu erreichen. Bei schwerer Herzinsuffizienz dagegen überwiegen die Wirkungen der "afterload"-Reduktion und führen zu einer Schlagvolumenzunahme (18). Eine nitratinduzierte "afterload"-Senkung am initial normotensiven Tier führte zu einer Schlagvolumenabnahme, deren Ursache in einer unzureichenden Vorbelastung des linken Ventrikels gesehen werden muß. Diese Beobachtungen können mit dem FRANK-STARLING-Mechanismus erklärt werden: Die Ruhedehnungskurve (Abb. 23) des Ventrikels ist in ihrem Anfangsteil durch einen flachen Verlauf gekennzeichnet. Der

enddiastolische Druck steigt bei zunehmender Ventrikelfüllung leicht an. Die korrespondierende Kurve der ventrikulären Schlagarbeit zeigt dagegen einen steilen Verlauf. Eine zwar nur geringe Senkung der Füllungsdrucke führt beim hier beschriebenen Funktionszustand zu unzureichender Vordehnung des Ventrikels mit starker Einschränkung der Auswurfleistung. Die reflektorisch ausgelöste Erhöhung des kontraktilen Zustandes des Myokards reicht unter den gegebenen Bedingungen nicht aus, um den Abfall des Herzzeitvolumens zu kompensieren. Anders waren die Nitratwirkungen nach Volumenbelastung, als der Ventrikel so weit gedehnt war, daß durch weitere enddiastolische Füllung keine Steigerung der Auswurfleistung mehr zu erzielen war, sondern durch überhöhten "preload" die Pumpfunktion bereits beeinträchtigt war. Im Bereich hoher Füllungsdrucke nimmt die Dehnbarkeit des Ventrikels stark ab, so daß geringfügige Volumenänderungen zu starken Schwankungen des Füllungsdrucks führen. Andererseits zeigt die Kurve der maximalen Schlagarbeit in dieser Phase einen sehr flachen Verlauf, nähert sich einem Wendepunkt und fällt bei einem fiktiven Schnittpunkt dieser Kurve mit der Ruhedehnungskurve wieder ab. Die Applikation von Nitraten führt durch Verminderung der Nachbelastung zu einer Verkleinerung des endsystolischen und folglich des enddiastolischen Ventrikelvolumens. Die daraus folgende weitgehende Normalisierung des "preload" führt bei reduziertem diastolischem Aortenmitteldruck zu einer Schlagvolumenzunahme. Dies hat bei konstanter Herzfrequenz eine Steigerung des Herzzeitvolumens zur Folge. Der Effekt von Nitraten auf den kontraktilen Zustand des Myokards läßt sich bei den starken Änderungen von "preload" und "afterload" nicht mit Sicherheit beurteilen, da alle kontraktilen Indizes

sich in Abhängigkeit von der Last ändern (81). Unsere Ergebnisse und die Befunde anderer Autoren ergeben jedoch keine Hinweise für eine direkte Beeinflussung des kontraktilen Zustands durch Nitrate (65, 69).

Als wesentlicher objektivierbarer Unterschied zwischen NPN und ISDN ist der stärkere Abfall der Nachbelastung nach Applikation von NPN hervorzuheben.

Der Einfluß auf die linksventrikulären Füllungsdrucke läßt keine wesentlichen quantitativen Unterschiede erkennen. Dies bestätigt die Vermutung von WENDT et al. (128) und THIEDE et al. (124), daß ISDN mehr im Sinne eines venösen "pooling" und weniger durch eine "afterload"-Reduktion wirksam wir, während NPN vorzugsweise den "afterload" beeinflußt. Für die Anwendung beider Substanzen gilt jedoch, daß ein erhöhter "preload" und "afterload" die entscheidenden Voraussetzungen für eine positive Beeinflussung durch Nitrate sind. Dies wird auch von anderen Autoren bestätigt (15, 89).

4.5.1. Die Wirkung von NPN und ISDN auf die Funktion des normal perfundierten Myokards

Im normal perfundierten Myokard nahmen unter der Wirkung von NPN, ausgehend von normalen Füllungsdrucken, EDL und ESL als Ausdruck einer "preload"- und "afterload-Verminderung stark ab. Daß EDL relativ mehr als ESL reduziert war und resultierend die Verkürzungsamplitude kleiner wurde, ist Folge der Abnahme der diastolischen Vordehnung. ISDN führte im intakten Myokard zu einer signifikanten Verkürzung von EDL bei nahezu konstanter ESL. Die hier

ebenfalls auftretende Einschränkung der Kontraktionsamplitude war jedoch ausgeprägter und ist auf die relativ stärker verminderte Vordehnung der Herzmuskelfasern zurückzuführen.

4.5.2. Die Wirkung von NPN und ISDN auf die Funktion des ischämischen Myokards

In unserem Modell wurden außer den nitratinduzierten Veränderungen der Hämodynamik vor allem die Auswirkungen der veränderten hämodynamischen Größen auf die regionale Funktion ischämischer und normal perfundierter Myokardareale untersucht. Die Minderdurchblutung umschriebener Herzmuskelbezirke war bei den Versuchen zur vorliegenden Arbeit Resultat einer funktionell wirksamen Stenose. Die Messung der Funktion erfolgte im Zentrum der Hypo- bzw. Dyskinesie, während Randbezirke nicht erfaßt wurden.

Nitrate führten, ausgehend von normalen Füllungsdrucken, zu einer Verstärkung der ischämischen Dysfunktion. Bei initial erhöhtem LVedP dagegen sahen wir eine Verbesserung bzw. Normalisierung der regionalen Funktionsstörung. Die Erklärung dieser gegensätzlichen Nitrateffekte ist in den experimentell induzierten unterschiedlichen Bedingungen und daraus resultierender Beeinflussung von Ventrikelwandspannung einerseits und Koronarperfusionsdruck andererseits zu suchen. Da bei ausgeschöpfter Koronarreserve der Mechanismus der autoregulatorisch ausgelösten Dilatation der Koronargefäße zur Deckung des Sauerstoffbedarfs nicht wirksam werden kann, kommt der Höhe des Perfusionsdrucks entscheidende Bedeutung zu. Der Abfall des mittleren Aortendruckes durch NPN und ISDN

um 20 bzw. 10 mmHg bei normalen und um 30 bzw. 9 mmHg bei erhöhten Füllungsdrucken führte zu vergleichbaren Änderungen des Koronarperfusionsdruckes.

Die Abnahme der Perfusion im minderdurchbluteten Myokardareal korreliert gut mit dem Druckabfall in der Aorta. Der nitratinduzierten, druckpassiven, additiven Minderperfusion im Bereich der stenosierten LAD wirken Veränderungen der Ventrikelwandspannung entgegen. Die Nitrate führen in der Diastole über eine "preload"-Reduktion ebenso wie in der Systole über eine "afterload"-Reduktion zu einer Senkung der extravasalen Komponente des Koronarwiderstandes. Dieser Mechanismus ist bei initial erhöhten Werten von größerer Bedeutung als bei normalen Füllungsdrucken. Im ersten Fall ging LVedP durch NPN und ISDN um 7,1 bzw. 5,4 mmHg zurück, in der anderen Gruppe um 1,4 bzw. 2 mmHg. Die Abhängigkeit der Wandspannung vom ventrikulären Druck und vom Radius basiert auf dem LAPLACEschen Gesetz. Die stärkere Druckreduktion bei vergleichbarer Abnahme von EDL und ESL führt, ausgehend von hohen Füllungsdrucken im Vergleich zu normalen Ausgangswerten, zu einer relativ stärkeren Verminderung der diastolischen und systolischen Wandspannung. Da der myokardiale Sauerstoffbedarf entscheidend von der ventrikulären Wandspannung abhängt (9,), ist anzunehmen, daß durch eine stärkere Verminderung der Wandspannung, wie sie in der zweiten experimentellen Gruppe erreicht wurde, auch der Sauerstoffbedarf stärker gesenkt wurde. Diese Hypothese wird durch die Ergebnisse tierexperimenteller Untersuchungen von FRANCIOSA et al. (29) unterstützt. Durch Injektion von Quecksilber wurden an Hunden Herzinfarkte induziert. Unter der Wirkung von NPN wurden AoP_m (121 ⟶ 91 mmHg) und LVedP (18,8 ⟶ 9,2 mmHg) gesenkt

und bei unverändertem Koronarfluß ein verminderter myokardialer Sauerstoffverbrauch gemessen. Am selben Modell fanden COHN und Mitarb. (19) unter NPN eine Vergrößerung des Quotienten Sauerstoffangebot/ Sauerstoffbedarf um 27 %. MUELLER et al. (93) sahen bei ihren Untersuchungen eine Verbesserung der energetischen und metabolischen Situation im ischämischen Myokard mit Abnahme der Laktatproduktion (- 38 %) und Zunahme der Laktatextraktion (+ 43 %). Wegen der gebesserten Sauerstoffbilanz halten die Autoren sogar eine Verkleinerung des Infarktes für möglich. Den Zusammenhang zwischen metabolischer und funktioneller Situation des minderperfundierten Herzmuskels zeigten DA LUZ et al. (21), die an einem Infarktmodell am Hund mit NPN eine Steigerung der systolischen Segmentverkürzung erreichten. Die zuvor die Laktatextraktion überwiegende -produktion wurde unter NPN stark reduziert und von den Autoren in erster Linie als Resultat eines verminderten Sauerstoffbedarfs, aber auch eines höheren -angebots gewertet. Auch MASON et al. (82) sind der Überzeugung, daß die klinisch beobachteten positiven Wirkungen der Nitrate bei Behandlung einer ischämischen Myokarderkrankung wie der Angina pectoris weniger auf einem Anstieg des Koronarflusses als vielmehr und hauptsächlich auf der Verminderung des Sauerstoffbedarfs basieren. Die von ROWE und Mitarb. (107) beschriebene Zunahme des Koronarflusses durch NPN kann bei eingeschränkter Koronarreserve ohnehin nur in sehr geringem Umfang wirksam werden.

Bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung objektivierten RUDOLPH et al. (108) nach Gabe von ISDN und Nitroglyzerin eine Zunahme der Myokarddurchblutung in minderperfundierten

Gebieten, die sich auf hypokinetische ventrikuläre Wandanteile in einer Verbesserung, teilweise sogar Normalisierung der Funktion auswirkte. Nach Interpretation dieser Ergebnisse sahen die Autoren als möglichen Mechanismus die Reduktion der extravasalen Komponente des Koronarwiderstandes an.

Daß diese Einschränkung des regionalen Funktionszustandes unter ISDN deutlicher sichtbar wurde als unter NPN, weist darauf hin, daß neben der Beeinflussung der O_2-Bilanz zusätzlich die Ventrikelmechanik eine wichtige Rolle spielt. Die relativ stärkere Abnahme des "preload" unter ISDN muß bei vergleichsweise höherem Koronarperfusionsdruck als Ursache für den ausgeprägten Effekt auf die regionale Funktion gesehen werden.

Unsere Untersuchungen bei initial hohen Füllungsdrucken zeigten, daß mit Nitraten die O_2-Bilanz in ischämischen Myokardarealen erheblich verbessert werden kann. Der signifikanten Vergrößerung der Kontraktionsamplitude unter NPN um 17,1 $\pm$ 7,0 % (n = 10) im ischämischen Segment ging ein starker Abfall des "afterload" mit Reduktion des AoP_m um 30 mmHg und ein Absinken des "preload" mit der Verminderung von LVedP um 7,1 mmHg voraus. Eine gleichermaßen starke Beeinflussung des segmentalen Kontraktionsverhaltens war unter ISDN nicht auszumachen. Zwar nahm die Verkürzung während der Auswurfphase ebenfalls zu (+ 10,3 $\pm$ 8,5 %; n = 7), jedoch nicht in gleichem Umfang wie unter NPN. Diesem Segmentverhalten ging eine ähnlich große Abnahme der Vorbelastung durch ISDN wie durch NPN voraus, dagegen eine wesentlich geringere Verminderung der Nachbelastung bzw. des AoP_m durch ISDN (- 9 mmHg) als durch NPN (- 30 mmHg). Das O_2-Angebot für den Ischämiebereich wurde durch die

Verminderung der extravasalen Widerstandskomponente zwar gebessert, doch sank entsprechend der vergleichsweise geringeren "afterload"-Verminderung der O_2-Verbrauch weniger als nach Gabe von NPN. Die unterschiedlichen Wirkungen von NPN und ISDN auf "preload" und "afterload" wurden auch am Verhalten der enddiastolischen und endsystolischen Segmentlängen sichtbar. Als Ausdruck einer geringeren Vorbelastung nahm EDL unter beiden Medikamenten etwa gleich ab, während die endsystolische Länge als Zeichen einer deutlichen "afterload"-Senkung durch NPN stärker abnahm als nach ISDN-Gabe.

Die Verbesserung der ventrikulären Pumpfunktion durch Nitrate bei initial erhöhten Füllungsdrucken führt nicht zwingend zu einer positiven Beeinflussung der regionalen Myokardfunktion. Dies wurde von GOLD und Mitarb. (35) in klinischen und experimentellen Untersuchungen beobachtet, die bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt unter Nitratwirkung zwar eine gebesserte ventrikuläre Pumpfunktion mit Abfall des kapillarvenösen Drucks sahen, jedoch gleichzeitig eine 30 %ige Zunahme der ischämischen ST-Hebungen im Elektrokardiogramm registrierten. In einem Infarktmodell am Hund sahen die gleichen Autoren, daß unter NPN parallel zum Abfall des arteriellen Mitteldrucks der transmurale myokardiale Blutfluß sowohl im intakten als auch im ischämischen Myokard sank und die Summe der ST-Hebungen im epikardialen Elektrokardiogramm zunahm. Die experimentellen Ergebnisse ließen sie vermuten, daß die Zunahme der Myokardischämie unter Nitraten bei Patienten mit Myokardinfarkt in Analogie zu den experimentell gewonnenen Ergebnissen durch eine Reduktion des Blutflusses in den ischämischen Bereich ausgelöst wird. MAGNUSSON et al. (77) schließen aus den Resultaten ihrer

experimentellen Untersuchungen, daß Vasodilatoren auf ischämisches Myokard gegensätzliche Wirkungen haben können und ein positiver Effekt nur bei Reduktion der ventrikulären Wandspannung ohne größere Veränderung des Koronarperfusionsdruckes erzielt werden kann.

Eine vergleichende Wertung der Effekte von NPN und ISDN auf die muskelmechanischen Parameter kommt zu dem Ergebnis, daß NPN eine ausgewogene Wirkung auf "preload" und "afterload" ausübt. Demgegenüber ist der Ansatzpunkt des ISDN hauptsächlich in einer Beeinflussung des "preload" zu sehen.

4.5.3. Die Wirkung der kombinierten Anwendung von NPN und der IABP auf die Funktion des ischämischen Myokards

Da Nitrate in Abhängigkeit von der hämodynamischen Ausgangssituation in ihrer Wirkung ambivalent sind, empfiehlt COHN (17), vor Behandlung eines Myokardinfarktes zu eruieren, ob die Impedanzreduktion die Sauerstoffversorgung des ischämischen Herzmuskels negativ beeinflussen kann. Bei zu starker "afterload"-Reduktion sollte mit der intraaortalen Ballongegenpulsation der Koronarperfusionsdruck angehoben werden. Die Vermutung von GOLD et al. (35), daß sich eine verminderte Koronarperfusion in einer Vergrößerung des Ischämieareals auswirkt, war für PARMLEY und Mitarb. (98) der Grund, bei Herzinfarktpatienten die Applikation von NPN mit der externen Gegenpulsation zu kombinieren.

Bei unseren Untersuchungen wurde die intraaortale Ballongegenpulsation am normal gefüllten Ventrikel mit kritisch eingeengter Koronarie zunächst isoliert angewendet. Dabei kam es zu keinen signifikanten Änderungen von "preload" und "afterload" durch die IABP. Während LVP nur von 114 auf 111 mmHg (n = 4) gesenkt werden konnte, erhöhte sich AoP_{diast} von 70 ± 12,0 auf 75 ± 10,2 mmHg ($p > 0,05$) und AoP_m von 83 ± 11,9 auf 94 ± 11,4 mmHg ($p > 0,05$). Die beobachtete Zunahme der Verkürzungsamplitude im ischämischen Segment (+ 34,7 %) unter der IABP läßt darauf schließen, daß die Zunahme der Koronarperfusion bei unserem Modell und nahezu konstantem "afterload" die entscheidende Rolle spielt, da bei initial normalen Füllungsdrucken nur eine geringe "preload"-Abnahme wirksam wird und somit eine Verringerung der extravasalen Widerstandskomponente in ihrer Wirkung zu vernachlässigen ist. Neben der Verbesserung der Sauerstoffbilanz im ischämischen Areal könnte die Erhöhung des Koronarperfusionsdrucks durch die diastolische Augmentation des AoP hier eine Rolle spielen. HAGL et al. (50) sahen am isolierten, isovolumisch arbeitenden Hundeherzen mit Erhöhung des Koronarperfusionsdrucks bei unverändertem kontraktilen Zustand eine Verschiebung der Funktionskurven im Druck-Volumen-Diagramm nach links und oben. Als Ursache dafür wurde eine druckpassive Auffüllung der Kapazitätsgefäße des Koronarsystems diskutiert. Die daraus resultierend verminderte Compliance des Ventrikels hat zur Folge, daß bei gleichem Volumen höhere Drucke sowohl enddiastolisch als auch systolisch erzeugt werden.
Die Schlüsselstellung des Aortendrucks für den Fluß in der kritisch eingeengten Koronarie zeigte sich weiterhin dadurch, daß das unter Nitraten erheblich negativ

beeinflußte regionale Kontraktionsverhalten, wenn der Ventrikel initial normal gefüllt war, durch zusätzliche Anwendung der intraaortalen Ballongegenpulsation so weit gebessert werden konnte, daß die ursprüngliche Größe der Kontraktionsamplitude wieder erreicht wurde.

Nach Volumenbelastung konnte die nitratinduzierte regionale Funktionsverbesserung im Ischämiebereich durch die IABP nur minimal gesteigert werden. Trotz eines Anstiegs von AoP_m um 18 mmHg und unverändertem "preload" vergrößerte sich die Kontraktionsamplitude nur um 5,7 %. Im Gegensatz zu verschiedenen Autoren (7, 36, 80), die als wichtigsten Wirkungsmechanismus der IABP die Reduktion des Sauerstoffbedarfs sehen, muß auf Grund unserer Ergebnisse bei anfangs normotensiven Kreislaufverhältnissen die Erhöhung des Koronarperfusionsdrucks in den Vordergrund gestellt werden. Hier konnte bei kritischer Koronarstenose die regionale Funktion bei nahezu konstantem "preload" durch Erhöhung des mittleren Aortendrucks verbessert werden.

Unter der Voraussetzung einer erhöhten Vorbelastung des Ventrikels und eines gesteigerten "afterload" steht jedoch die Beeinflussung der Sauerstoffbilanz durch Senkung des O_2-Bedarfs im Vordergrund. Dies ist daraus zu folgern, daß bei unverändertem "preload" selbst eine Erhöhung von AoP_m um 18 mmHg mit entsprechender Zunahme des Koronarflusses nur zu einer geringen regionalen Funktionsverbesserung führte. Da eine deutliche Reduktion des "preload" ausblieb, war die Funktionsverbesserung nicht ausgeprägt.

Bei tierexperimentellen Untersuchungen an Hunden ermittelten POWELL et al. (101) unter normotonen Kreislaufverhältnissen einen Abfall des linksventrikulären Spitzendruckes und eine O_2-Verbrauchsreduktion. Der Fluß in den Koronarien blieb nahezu konstant, da eine autoregulatorische Widerstandszunahme des intakten Gefäßbettes wirksam wurde. LVedP fiel ausgehend von normalen Füllungsdrucken nicht, bei anfangs erhöhten Werten jedoch geringfügig ab. Durch Einschränkung der Koronarperfusion wurde experimentell eine Herzinsuffizienz induziert, die durch ein reduziertes HZV und einen hohen linksventrikulären enddiastolischen Druck charakterisiert war. Unter Anwendung der IABP fand sich ein signifikanter Anstieg der Koronardurchblutung mit höherem Sauerstoffverbrauch, worauf sich die ventrikuläre Pumpfunktion erheblich besserte.
LEINBACH und Mitarb. (72) fanden im Gegensatz dazu bei den meisten der untersuchten Patienten mit akutem Herzinfarkt einen Abfall des Flusses in den Koronarien und keine signifikanten Änderungen des Sauerstoffverbrauchs und des myokardialen Metabolismus. Als Erklärung für diese Befunde vermuteten sie eine Umverteilung des Blutes in die ischämischen Zonen mit vermindertem Fluß in die intakten Myokardareale.
Auch LIMET et al. (76) konnten diese Befunde bestätigen, als sie mit "micorspheres" die Blutverteilung am ischämischen Ventrikel von Hunden untersuchten, und widersprachen der Hypothese von JACOBEY (58), daß durch die IABP zuvor geschlossene Kollateralen geöffnet werden.
MUELLER und Mitarb. (92) hingegen sahen sowohl die hämodynamische als auch metabolische Situation von Patienten im akuten infarktbedingten Schock gebessert. Der Abfall des systolischen Ventrikeldruckes und die

diastolische Augmentation führten zum Ansteigen des Koronarflusses mit Verschiebung der Laktatbilanz von einer erhöhten Produktion zu einer gesteigerten Extraktion. Es steht außer Zweifel, daß die IABP den Grad der Ischämie wie auch die Ausdehnung des minderperfundierten Areals am Patienten verkleinert (23, 80).

Als grundlegendes Resultat unserer Untersuchungen einer kombinierten Anwendung von NPN und der IABP ist zusammenfassend anzuführen, daß sich die nitratbedingte Verschlechterung der regionalen Myokardfunktion im ischämischen Myokardbezirk durch die IABP kompensieren ließ. Die unter NPN beobachtete regionale Funktionsverbesserung am volumenbelasteten Ventrikel konnte mit der intraaortalen Ballongegenpulsation nur minimal gesteigert werden. Grund hierfür dürfte die bereits durch Nitrate ausgelöste weitgehende Normalisierung von "preload" und "afterload" sein.

5. SCHLUSSFOLGERUNGEN

Die Wirkung einer vasodilatorischen Therapie mit Nitraten auf ischämische Ventrikelanteile variiert stark in Abhängigkeit von der Wandspannung des linken Ventrikels. Die nitratinduzierte Reduktion des Koronarperfusionsdruckes kann bei ausgeschöpfter Koronarreserve am normal gefüllten Ventrikel durch die Senkung des Sauerstoffbedarfs und Verminderung der extravasalen Komponente des Koronarwiderstandes nicht kompensiert werden und führt zur Entstehung bzw. Verstärkung einer ischämischen Dysfunktion. Vom Verhältnis dieser für die Sauerstoffbilanz des Myokards entscheidenden Größen scheint der Erfolg einer Nitrattherapie ischämischer Myokarderkrankungen abhängig zu sein: Bei pathologisch verändertem Koronargefäß-System ist eine durch Nitrate erzielte ausgeprägte Abnahme einer initial erhöhten Wandspannung Voraussetzung für deren therapeutische Effizienz. Nur unter diesen Bedingungen erscheint die Indikation für die Applikation von Nitraten mit dem Ziel einer Funktionsverbesserung akut ischämischer Myokardbezirke gegeben. Liegen normale Wandspannungsverhältnisse vor, so kann eine aus der druckpassiven Abnahme des Koronarflusses resultierende Verstärkung der ischämischen Dysfunktion durch den zusätzlichen Einsatz der intraaortalen Ballongegenpulsation verhindert werden.

6. ZUSAMMENFASSUNG

Die vorliegende Arbeit hatte zum Ziel, die Wirkung der Nitrate Nitroprussidnatrium (NPN) und Isosorbiddinitrat (ISDN) auf die Funktion regionaler Myokardbezirke des linken Ventrikels bei ausgeschöpfter Koronarreserve zu untersuchen. Es sollte außerdem ermittelt werden, ob sich unter dem Einfluß von Nitroprussidnatrium die regionale Myokardfunktion durch die intraaortale Ballongegenpulsation verändert. Die Untersuchungen wurden unter folgenden Bedingungen durchgeführt:

A) bei normalem enddiastolischem linksventrikulärem Druck

B) bei hohem enddiastolischem linksventrikulärem Druck

Am narkotisierten Hund (n = 28) wurden folgende Parameter registriert: Zentralvenöser Druck (ZVP), Pulmonalarteriendruck (PAP), enddiastolischer Druck im linken Ventrikel (LVedP), linksventrikulärer Druck (LVP), Aortendruck (AoP), Herzzeitvolumen (HZV), Herzfrequenz (Hf) und der Koronarfluß im ramus descendens anterior der linken Koronararterie ($\dot{Q}_{LAD}$). Durch Differenzierung des LVP wurden die Druckanstiegs- und Relaxationsgeschwindigkeit (dP/dt_{max} und dP/dt_{min}) berechnet. Als Kontraktilitätsindex wurde dP/dt_{max}:IP bestimmt.
Die regionale Myokardfunktion wurde mit dem Prinzip der Ultraschall-Laufzeitmessung erfaßt. Durch Implantation miniaturisierter piezoelektrischer Kristalle (Sender und Emfpänger 1,5 - 2 mm ⌀) in subendokardialer Position senkrecht zur großen Herzachse konnten die absolute Länge und das dynamische Kontraktionsverhalten der Muskelsegmente während des Herzzyklus erfaßt werden.

Durch kritische Stenosierung der LAD wurde im korrespondierenden Herzmuskelareal eine Dysfunktion erzeugt. Für die intraaortale Ballongegenpulsation wurde ein dreikammeriger Ballonkatheter in der Aorta descendens plaziert. Eine Volumenbelastung mit Dextran 60 wurde zur Erzielung hoher linksventrikulärer Füllungsdrucke durchgeführt.

A) Untersuchungen bei normalem Füllungsdruck

Von normalen Füllungsdrucken (LVedP < 7 mmHg) ausgehend, führte die Applikation von Nitraten zu einer starken Senkung des mittleren Aortendruckes mit geringfügig vermindertem enddiastolischem Ventrikeldruck und resultierte in einer Verstärkung der ischämischen Dysfunktion. Mit der intraaortalen Ballongegenpulsation wurde eine Anhebung des AoP_m und die Kompensation der nitratinduzierten regionalen Funktionsverschlechterung erzielt.

B) Untersuchungen bei hohem Füllungsdruck

Bei initial hohen Füllungsdrucken (LVedP > 15 mmHg) konnten Nitrate ebenfalls eine starke Reduktion von AoP_m und, im Gegensatz zur ersten Gruppe, eine signifikante Verminderung des LVedP auslösen. Eine Verbesserung bzw. weitgehende Normalisierung der regionalen Myokardfunktion im ischämischen Bereich stellte sich ein, die durch den Einsatz der IABP noch gesteigert werden konnte.

Diese Ergebnisse kommen durch eine unterschiedliche Beeinflussung der Sauerstoffbilanz des vermindert perfundierten Myokards zustande. Da in der ersten Gruppe

der Koronarperfusionsdruck stärker als die ohnehin niedrige Wandspannung gesenkt wurde, verschlechterte sich die Relation Sauerstoff-Angebot/-Verbrauch im Versorgungsgebiet der kritisch eingeengten Koronarie. Werden die Nitrate jedoch bei überhöhten Füllungsdrucken infundiert, dann kann die Reduktion des Koronarperfusionsdruckes durch eine relativ stärkere Verminderung der Wandspannung und damit Senkung des Sauerstoffverbrauches überkompensiert werden. Der Abfall der extravasalen Komponente des Koronararterienwiderstandes steigert das Sauerstoffangebot zusätzlich und zeigt sich in einer regionalen Funktionsverbesserung.

Tabelle I

EINFLUSS EINER STENOSIERUNG DES RAMUS DESCENDENS ANTERIOR DER LINKEN KORONARARTERIE (LAD) AUF DIE REGIONALE MYOKARDMECHANIK UND DIE GESAMTVENTRIKELFUNKTION

		vor Stenosierung	nach Stenosierung
Hf	1/min	99 ± 6,2 (n=14)	97 ± 4,8 (n=14)
LVedP	mmHg	4,2 ± 0,5 (n=11)	5,3 ± 0,8 (n=10)
LVP	mmHg	115 ± 4,5 (n=11)	112 ± 5,3 (n=11)
dP/dt_{max}	$mmHg.s^{-1}$	1818 ± 71 (n=14)	1787 ± 111 (n=14)
dP/dt_{min}	$mmHg.s^{-1}$	2329 ± 160 (n=14)	2179 ± 180 (n=14)
$(dP/dt_{max})/IP$	s^{-1}	24,7 ± 0,9 (n=11)	25,5 ± 1,8 (n=11)
AoP_{diast}	mmHg	81 ± 3,8 (n=14)	75 ± 4,6 (n=14)
AoP_m	mmHg	92 ± 3,7 (n=14)	87 ± 4,6 (n=14)
PAP	mmHg	14,5 ± 1,0 (n=10)	16,1 ± 0,8 (n=10)
ZVP	mmHg	5,3 ± 1,0 (n=7)	5,1 ± 0,7 (n=7)
EDL_1	%	100	·106,7 ± 2,1 (n=12)
ESL_1	%	100	122,3 ± 6,2 (n=12)
ΔL_1ej	%	100	·53,1 ± 7,5 (n=12)
$\Delta L_1ej/EDL-ESL$	%	70,1 ± 4,4 (n=11)	·53,4 ± 3,4 (n=11)
EDL_2	%	100	103,0 ± 1,7 (n=12)
ESL_2	%	100	103,2 ± 1,7 (n=12)
ΔL_2ej	%	100	94,2 ± 3,8 (n=12)

Die aufgeführten Daten sind als Mittelwerte ± SEM zu verstehen. Statistische Signifikanz ($p < 0,05$) gegenüber dem Kontrollwert wurde mit · bezeichnet.

Tabelle II

EINFLUSS DER INTRAAORTALEN BALLONGEGENPULSATION (IABP) AUF DIE REGIONALE MYOKARDFUNKTION UND DIE GESAMTVENTRIKELFUNKTION BEI INITIAL NORMALEN (LVEDP < 7 mmHG) LINKSVENTRIKULÄREN FÜLLUNGSDRUCKEN

		Kontrolle		IABP	
Hf	1/min	98 ± 10,4	(n=5)	96 ± 9,4	(n=5)
LVedP	mmHg	6,3	(n=4)	5,3	(n=4)
LVP	mmHg	114	(n=4)	111	(n=4)
dP/dt_{max}	$mmHg.s^{-1}$	1982 ± 178	(n=5)	2084 ± 192	(n=5)
dP/dt_{min}	$mmHg.s^{-1}$	2129 ± 286	(n=5)	2024 ± 277	(n=5)
$(dP/dt_{max})/IP$	s^{-1}	27,4 ± 5,3	(n=5)	28,3 ± 7,0	(n=5)
AoP_{diast}	mmHg	70 ± 12,0	(n=5)	75 ± 10,2	(n=5)
AoP_m	mmHg	83 ± 11,9	(n=5)	94 ± 11,4	(n=5)
PAP	mmHg	14,8	(n=4)	14,5	(n=4)
ZVP	mmHg	4,3	(n=4)	4,3	(n=4)
EDL_1	%	100		·98,8 ± 9,5	(n=5)
ESL_1	%	100		·96,8 ± 0,6	(n=5)
ΔL_1ej	%	100		·134,7 ± 12,1	(n=5)
$\Delta L_1ej/EDL\text{-}ESL$	%	50,5 ± 3,8	(n=5)	59,7 ± 5,9	(n=5)
EDL_2	%	100		·99,3 ± 0,2	(n=5)
ESL_2	%	100		99,1 ± 0,5	(n=5)
ΔL_2ej	%	100		114,3 ± 11,8	(n=5)

Die aufgeführten Werte sind als Mittelwerte ± SEM zu verstehen. Statistische Signifikanz ($p < 0,05$) gegenüber dem Kontrollwert wurde mit · bezeichnet. Bei $n < 5$ sind nur die Mittelwerte angegebe

belle III

FEKT VON NITROPRUSSIDNATRIUM (NPN) ALLEIN UND IN KOMBINATION MIT DER TRAAORTALEN BALLONGEGENPULSATION (IABP) AUF DIE REGIONALE UND GLOBALE NTRIKELFUNKTION BEI INITIAL NORMALEN FÜLLUNGSDRUCKEN (LVEDP < 7 mmHG)

		Kontrolle		NPN		NPN + IABP	
	1/min	105 ± 6,4	(n=8)	116 ± 6,6	(n=8)	113 ± 5,0	(n=7)
edP	mmHg	5,8 ± 0,7	(n=5)	4,4 ± 0,5	(n=5)	4,0	(n=3)
°	mmHg	117 ± 4,3	(n=7)	·96 ± 4,9	(n=7)	·96 ± 5,0	(n=5)
$/dt_{max}$	$mmHg.s^{-1}$	1969 ± 83	(n=8)	1760 ± 98	(n=8)	1826 ± 157	(n=7)
$/dt_{min}$	$mmHg.s^{-1}$	2368 ± 197	(n=8)	1949 ± 226	(n=8)	1998 ± 250	(n=7)
$/dt_{max})/IP	s^{-1}	25,7 ± 2,5	(n=7)	29,8 ± 2,3	(n=7)	·35,6 ± 1,7	(n=5)
$_{diast}$	mmHg	78 ± 3,5	(n=9)	·60 ± 6,0	(n=9)	·65 ± 4,4	(n=7)
$_{m}$	mmHg	91 ± 2,9	(n=9)	·71 ± 5,4	(n=9)	·77 ± 4,8	(n=7)
	l/min	3,2	(n=2)	2,8	(n=2)	3,3	(n=2)
°	mmHg	15,8 ± 0,8	(n=8)	14,0 ± 1,1	(n=8)	12,8 ± 1,3	(n=6)
°	mmHg	4,5 ± 1,5	(n=5)	4,8 ± 1,8	(n=6)	2	(n=3)
$_1$	%	100		·95,9 ± 0,7	(n=10)	·94,8 ± 0,9	(n=6)
$_1$	%	100		99,3 ± 1,3	(n=10)	·96,1 ± 1,5	(n=6)
$_1$ej	%	100		86,3 ± 7,4	(n=10)	102,1 ± 12,3	(n=6)
$_1$ej/EDL-ESL	%	53,3 ± 2,2	(n=5)	·45,1 ± 2,5	(n=5)	47,9	(n=3)
$_2$	%	100		·95,5 ± 0,7	(n=10)	·94,5 ± 1,0	(n=6)
$_2$	%	100		·96,3 ± 0,9	(n=10)	·95,7 ± 1,2	(n=6)
$_2$ej	%	100		98,9 ± 8,1	(n=10)	98,5 ± 12,9	(n=6)

aufgeführten Werte sind als Mittelwerte ± SEM zu verstehen.
tistische Signifikanz ($p < 0,05$) gegenüber dem Kontrollwert
de mit · bezeichnet. Bei $n < 5$ sind nur die Mittelwerte angegeben.

Tabelle IV

EINFLUSS VON ISOSORBIDDINITRAT (ISDN) AUF DIE REGIONALE MYOKARDMECHANIK UND DIE GESAMTVENTRIKELFUNKTION BEI INITIAL NORMALEN LINKSVENTRIKULÄREN FÜLLUNGSDRUCKEN (LVEDP < 7 mmHG)

		Kontrolle	ISDN
Hf	1/min	100 ± 9,9 (n=5)	111 ± 10,1 (n=5)
LVedP	mmHg	5,8 (n=4)	3,8 (n=4)
LVP	mmHg	98 (n=4)	90 (n=4)
dP/dt_{max}	$mmHg.s^{-1}$	1557 ± 143 (n=5)	1440 ± 161 (n=5)
dP/dt_{min}	$mmHg.s^{-1}$	1863 ± 225 (n=5)	1796 ± 280 (n=5)
$(dP/dt_{max})/IP$	s^{-1}	24,0 ± 1,3 (n=5)	25,9 ± 1,3 (n=5)
AoP_{diast}	mmHg	75 ± 5,0 (n=5)	67 ± 4,8 (n=5)
AoP_m	mmHg	86 ± 5,8 (n=5)	76 ± 5,9 (n=5)
PAP	mmHg	17,0 ± 0,8 (n=7)	15,0 ± 0,6 (n=7)
ZVP	mmHg	7 (n=1)	7 (n=1)
EDL_1	%	100	99,4 ± 0,6 (n=7)
ESL_1	%	100	•103,2 ± 0,9(n=7)
ΔL_1ej	%	100	•67,0 ± 7,6 (n=7)
$\Delta L_1ej/EDL-ESL$	%	67,0 ± 8,3 (n=5)	54,9 ± 10,2(n=5)
EDL_2	%	100	•98,1 ± 0,6 (n=7)
ESL_2	%	100	99,4 ± 0,6 (n=7)
ΔL_2ej	%	100	95,0 ± 5,6 (n=7)

Die aufgeführten Daten sind als Mittelwerte ± SEM zu verstehen. Statistische Signifikanz ($p < 0,05$) gegenüber dem Kontrollwert wurde mit • bezeichnet. Bei $n < 5$ sind nur die Mittelwerte angegeben.

elle V

FLUSS VON NITROPRUSSIDNATRIUM (NPN) ALLEIN UND IN KOMBINATION MIT
INTRAAORTALEN BALLONGEGENPULSATION (IABP) AUF DIE REGIONALE UND
BALE VENTRIKELFUNKTION BEI INITIAL ERHÖHTEN LINKSVENTRIKULÄREN
LUNGSDRUCKEN (LVEDP > 15 mmHG)

		Kontrolle	NPN	NPN + IABP	
	1/min	129 ± 4,3 (n=11)	130 ± 4,4 (n=11)	121 ± 6,9	(n=5)
dP	mmHg	15,7 ± 1,4(n=10)	·8,6 ± 0,9 (n=10)	·8,4 ± 1,2	(n=5)
	mmHg	141 ± 3,3 (n=10)	·118 ± 2,8 (n=10)	119	(n=2)
dt_{max}	$mmHg.s^{-1}$	2513 ± 104(n=11)	2531 ± 94 (n=11)	2621 ± 126	(n=5)
dt_{min}	$mmHg.s^{-1}$	2501 ± 146(n=11)	2148 ± 153(n=11)	2224 ± 308	(n=5)
$/dt_{max})/IP$	s^{-1}	25,5 ± 1,1(n=11)	·29,1 ± 1,3(n=11)	27,6 ± 1,3	(n=5)
diast	mmHg	107 ± 4,0 (n=11)	·75 ± 4,8 (n=11)	96 ± 8,5	(n=5)
m	mmHg	119 ± 4,2 (n=11)	·89 ± 4,4 (n=11)	107 ± 8,0	(n=5)
	l/min	4,6 ± 0,3 (n=9)	5,5 ± 0,3 (n=8)	5,1	(n=3)
	mmHg	16 ± 2,4 (n=5)	12 ± 1,6 (n=6)	8	(n=2)
	mmHg	27 ± 2,0 (n=8)	·21 ± 1,3 (n=8)	22	(n=4)
1	%	100	·97,5 ± 0,9(n=9)	·98,0 ± 0,8	(n=5)
1	%	100	·96,0 ± 1,0(n=9)	·96,4 ± 1,0	(n=5)
$_1$ej	%	100	·117,1 ± 7,0(n=10)	122,8	(n=3)
2	%	100	·97,8 ± 0,8 (n=9)	·97,1 ± 1,5	(n=5)
2	%	100	·97,0 ± 1,1 (n=9)	96,5 ± 1,7	(n=5)
$_2$ej	%	100	·109,5 ± 4,1(n=10)	108,6	(n=3)

aufgeführten Daten sind als Mittelwerte ± SEM zu verstehen.
tistische Signifikanz ($p < 0,05$) gegenüber dem Kontrollwert wurde
· bezeichnet. Bei $n < 5$ sind nur die Mittelwerte angegeben.

Tabelle VI

WIRKUNG VON ISOSORBIDDINITRAT (ISDN) AUF DIE REGIONALE UND GLOBALE VENTRIKELFUNKTION BEI INITIAL ERHÖHTEN LINKSVENTRIKULÄREN FÜLLUNGSDRUCKEN (LVEDP > 15 mmHG)

		Kontrolle	ISDN
Hf	1/min	130 ± 5,7 (n=7)	124 ± 4,6 (n=7)
LVedP	mmHg	15,3 ± 0,8 (n=7)	•9,9 ± 0,9 (n=7)
LVP	mmHg	136 ± 3,8 (n=7)	128 ± 3,7 (n=7)
dP/dt_{max}	$mmHg.s^{-1}$	2249 ± 167 (n=7)	2211 ± 161 (n=7)
dP/dt_{min}	$mmHg.s^{-1}$	2342 ± 139 (n=7)	2322 ± 127 (n=7)
$(dP/dt_{max})/IP$	s^{-1}	24,7 ± 0,7 (n=7)	26,4 ± 1,5 (n=7)
AoP_{diast}	mmHg	104 ± 3,6 (n=7)	96 ± 3,6 (n=7)
AoP_m	mmHg	115 ± 3,9 (n=7)	106 ± 3,8 (n=7)
HZV	l/min	4,6 (n=4)	4,8 (n=4)
ZVP	mmHg	15 (n=4)	13 (n=4)
PAP	mmHg	26 (n=4)	21 (n=4)
EDL_1	%	100	•98,5 ± 0,5 (n=7)
ESL_1	%	100	•98,6 ± 0,6 (n=7)
$\Delta L_1 ej$	%	100	110,3 ± 8,5(n=7)
EDL_2	%	100	•98,4 ± 0,5 (n=7)
ESL_2	%	100	•98,3 ± 0,5 (n=7)
$\Delta L_2 ej$	%	100	100,5 ± 1,5(n=7)

Die aufgeführten Daten sind als Mittelwerte ± SEM zu verstehen. Statistische Signifikanz ($p < 0,05$) gegenüber dem Kontrollwert wurde mit • bezeichnet. Bei $n < 5$ sind die Mittelwerte angegeben.

8. ABKÜRZUNGEN

LAD		Ramus descendens anterior der linken Koronararterie
KG	kg	Körpergewicht
NPN		Nitroprussidnatrium
ISDN		Isosorbiddinitrat
IABP		Intraaortale Ballongegenpulsation
EKG		Elektrokardiogramm
Hf	1/min	Herzfrequenz
ZVP	mmHg	Zentralvenöser Druck
PAP	mmHg	Druck in der arteria pulmonalis
LVedP	mmHg	Druck im linken Ventrikel
AoP_{diast}	mmHg	Diastolischer Druck in der aorta ascendens
AoP_{m}	mmHg	Mittlerer Druck in der aorta ascendens
dP/dt	$mmHg.s^{-1}$	Druckanstiegsgeschwindigkeit im linken Ventrikel
dP/dt_{max}	$mmHg.s^{-1}$	maximale Druckanstiegsgeschwindigkeit im linken Ventrikel
dP/dt_{min}	$mmHg.s^{-1}$	maximale Relaxationsgeschwindigkeit im linken Ventrikel
$(dP/dt_{max})/IP$	s^{-1}	Quotient aus maximaler Druckanstiegsgeschwindigkeit und Druck im linken Ventrikel zum Zeitpunkt von dP/dt_{max}
HZV	l/min	Herzzeitvolumen
$\dot{Q}_{LAD}$	ml/min	Stromzeitvolumen im ramus descendens anterior der linken Koronararterie
L	mm	Länge eines Myokardsegments
EDL	mm	Enddiastolische Länge
ESL	mm	Endsystolische Länge
ΔL	mm	Verkürzungsamplitude eines Myokardsegments
ΔL_{ej}	mm	Verkürzungsamplitude eines Myokardsegments während der Ejektion (Öffnung bis Schluß der Aortenklappen)

9. LITERATUR

1. ADAMS, A.P.; T.N.S. CLARKE; J. EDMONDS-SEAL; P. FOEX; C. PRYS-ROBERTS; J. ROBERTS:
Effects of sodium nitroprusside on myocardial contractility and hemodynamics
Brit. J. Anaesth. 45: 120, 1973

2. AFONSO, S.; G.G. ROWE; W.C. LOWE; C.W. CRUMPTON:
Systemic and coronary hemodynamic effects of isosorbide dinitrate
Am. J. Med. Sci. 246: 584, 1963

3. AMA COMMITTEE ON HYPERTENSION:
The treatment of malignant hypertension and hypertensive emergencies
Jama 228: 1673, 1974

4. ARMSTRONG, P.W.; D.C. WALKER; J.R. BURTON; J.O. PARKER:
Vasodilator therapy in acute myocardial infarction: a comparison of sodium nitroprusside and nitroglycerin
Circulation 52:1118, 1975

5. AVIADO, D.M.; L.E. FOLLE; S. BELLET:
Cardiopulmonary effects of glyceryl trinitrate and isosorbide dinitrate
Cardiologia 52: 287, 1968

6. BALIGADOO, S.; P. CHICHE:
The influence of initial hemodynamic parameters on the hemodynamic response to isosorbide dinitrate and intravenous nitroglycerin
Herz 3: 206, 1978

7. BLEIFELD, W.:
Assistierte Zirkulation
Med. Klin. 70:77, 1975

8. BONIFACE, K.J.; O.J. BRODIE; R.P. WALTON:
Resistance strain gauge arches for direct measurement of heart contractile force in animals
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 84: 263, 1953

9. BRAUNWALD, E.:
Thirteenth BODWITCH lecture.
The determinants of myocardial oxygen consumption
Physiologist 12: 65, 1969

10. BUGGE-ASPERHEIM, B.; F. KIIL:
Preload, contractility and afterload as determinants of stroke volume during elevation of aortic blood pressure in dogs
Cardiovasc. Res. 7: 528, 1973

11. BUGGE-ASPERHEIM, B.; S. LERAAND; F. KIIL:
Local dimensional changes of the myocardium measured by ultrasonic technique
Scand. J. clin. Lab. Invest. 24: 361, 1969

12. BURTON, A.C.:
Importance of shape and size of the heart
Am. Heart J. 54: 801, 1957

13. CARLSSON, E.:
Experimental studies of ventricular mechanics in dogs using the tantalum-labeled heart
Fed. Proc. 28: 1324, 1969

14. CHASSEAUD, L.F.; W.H. DOWN:
Pharmacokinetics of orally administered isosorbide dinitrate
In: W. RUDOLPH, W. SIEGENTHALER (Hrsg.)
Nitrate, S. 11
Urban & Schwarzenberg, München-Berlin-Wien, 1976

15. CHATTERJEE, K.; W.W. PARMLEY; W. GANZ; J. FORRESTER; P. WALINSKY; C. CREXELLS; H.J.C. SWAN:
Hemodynamic and metabolic responses to vasodilator therapy in acute myocardial infarction
Circulation 48: 1183, 1973

16. CLAUSS, R.H.; W.C. BIRTWELL; G. ALBERTAL; S. LUNZER; W.J. TAYLOR; A.M. FOSBERG; D.E. HARKEN:
Assisted circulation: I. Arterial counterpulsator
J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 41: 447, 1961

17. COHN, J.N.:
Vasodilator therapy for heart failure:
The influence of impedance on left ventricular performance
Circulation 48: 5, 1973

18. COHN, J.N.; J.A. FRANCIOSA:
Vasodilator therapy of cardiac failure
New. Eng. J. Med. 297: 27, 1977

19. COHN, J.N.; J.A. FRANCIOSA; A. NOTARGIACOMO:
Nitroprusside and dobutamine effect on myocardial oxygen supply.
Demand in experimental myocardial infarction
Circulation 49: 103, 1974

20. CYRAN, J.; H. HELLWIG; H.-D. BOLTE; F.J. KARABENSCH; R. KRÜGER; B. LÜDERITZ
Einfluß von Nitroglyzerin auf die myokardiale Pumpfunktion bei Linksherzinsuffizienz
Herz/Kreislauf 10: 116, 1978

21. DA LUZ, P.L.; J.S. FORRESTER; H.L. WYATT; J.V. TYBERG; R. CHAGRASULIS; W.W. PARMLEY; H.J.C. SWAN:
Hemodynamic and metabolic effects of sodium nitroprusside on the performance and metabolism of regional ischemic myocardium
Circulation 52: 400, 1975

22. DAVIDSOHN, K.:
Versuche über die Wirkung des Nitroprussidnatriums
Dissertation,
Albertus-Universität (Prussia)
R. Leupold, 1887

23. DE LARIA, G.A.; K.H. JOHANSEN; B.E. SOBEL; H.D. SYBERS; E.F. BERNSTEIN:
Delayed evolution of myocardial ischemic injury after intra-aortic balloon counterpulsation
Circulation 49-50: II-242, 1974

24. DEMPIR, J.; J. MASEK:
Reaction of the nitroprusside ion with thiocyanate and some other ligands
Inorg. Chem. Acta 2: 402, 1968

25. DUMESNIL, J.G.; E.L. RITMAN; R.L. FRYE; G.T. GAU; B.D. RUTHERFORD; G.D. DAVIS:
Quantitative determination of regional left ventricular wall dynamics by Roentgen Videometry
Circulation 50: 700, 1974

26. FEIGENBAUM, H.; J.M. STONE; D.A. LEE; W.K. NASSER; S. CHANG:
Identification of ultrasound echoes from the left ventricle by use of intracardiac injections of indocyanine green
Circulation 41: 615, 1970

27. FEGLER, C.:
The reliability of the thermodilution method for the determination of the cardiac output and blood flow in central veins
Quart. J. Esp. Physiol. 42: 254, 1957

28. FORTH, W.D.; W. HENSCHLER; W. RUMMEL:
Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie, S. 535
B.I.-Wissenschaftsverlag, Mannheim-Wien-Zürich 1975

29. FRANCIOSA, J.A.; A. AKHTAR; A. NOTARGIACOMO; J.N. COHN:
Hemodynamic and metabolic response to nitroprusside infusion in experimental acute myocardial infarction
Circulation 7: 165, 1973

30. FRANCIOSA, J.A.; N.H. GUIHA; C.J. LIMAS; E. RODRIGUERA; J.N. COHN:
Improved left ventricular function during nitroprusside infusion in acute myocardial infarction
Lancet 1: 650, 1972

31. FRANK, O.:
Zur Dynamik des Herzmuskels
Z. Biol. 32: 370, 1895

32. FRANKLIN, D.; W.S. KEMPER; T. PATRICK; D. MCDOWN:
Technique for continuous measurement of regional myocardial segment dimensions in chronic animal preparations
Fed. Proc. 32 (Abst.): 343, 1973

33. FREY, R.; W. HÜGLIN; O. MAYRHOFER:
Lehrbuch der Anaesthesiologie
Springer Berlin/Heidelberg, 1955

34. GIFFORD, R.W.:
Treatment of hypertensive emergencies including use of sodium nitroprusside
Proc. Staff. Meet. Mayo Clinic 34: 387, 1959

35. GOLD, H.K.; M. CHIARELLO; R.C. LEINBACH, M.A. DAVIS; P.R. MAROKO:
Deleterious effects of nitroprusside on myocardial injury during acute myocardial infarction
Herz 1: 161, 1976

36. GOLD, H.K.; R.C. LEINBACH; CH.A. SANDERS; M.J. BUCKLEY; E.D. MUNDTH; W.G. AUSTEN:
Intraaortic balloon pumping for control of recurrent myocardial ischemia
Circulation 47: 1197, 1973

37. GOLDBERG, L.:
Pharmacological properties of sorbide dinitrate
Acta Physiol. Scandinav. 15: 173, 1948

38. GOLDSTEIN, F.; F. RIEDERS:
Conversion of thiocyanate to cyanide by an erythrocytic enzyme
Amer. J. Physiol. 173: 287, 1953

39. GOLDSTEIN, R.E.; D.R. ROSING; D.R. REDWOOD; G.D. BEISER; S.E. EPSTEIN:
Clinical and circulatory effects of isosorbide dinitrate
Circulation 43: 629, 1971

40. GRAY, R.; K. CHATTERJEE; J.D. VYDEN; W. GANZ; J.S. FORRESTER; H.J.C. SWAN:
Hemodynamic and metabolic effects of isosorbide dinitrate in chronic congestive heart failure
Amer. Heart J. 90: 346, 1975

41. GUIHA, N.H.; J.N. COHN; E. MIKULIC; J.A. FRANCIOSA; C.J. LIMAS:
Treatment of refractory heart failure with infusion of nitroprusside
New Engl. J. Med. 291: 587, 1974

42. HAGL, S.:
Regionale Myokardfunktion bei normaler und eingeschränkter Koronarreserve:
Experimentelle und klinische Untersuchungen mit dem Ultraschall-Laufzeitverfahren
Habilitationsschrift, München 1977

43. HAGL, S.:
Gibt die Bestimmung der regionalen Faserlänge des Myokards ein Maß für die Ventrikelfunktion
Herzchirurgisches Symposion, Rottach-Egern 1975

44. HAGL, S.:
Unveröffentlichte Ergebnisse, 1980

45. HAGL, S.; K. BORNIKOEL; N. MAYR; K. MESSMER; F. SEBENING:
Cardiac performance during limited hemodilution
In: K. Messmer and H. Schmid-Schönbein:
Intentional hemodilution, Bibl. Haemat. 41: 152
Karger Basel, 1975

46. HAGL, S.; W. HEIMISCH; H. MEISNER; E. BRAUN; N. MENDLER:
Function of normal and ischemic papillary muscles in the canine left ventricle
E U S R B M 8 (suppl I) 129, 1976

47. HAGL, S.; W. HEIMISCH; H. MEISNER; R. ERBEN; D. FRANKLIN; F. SEBENING:
Ultraschallverfahren zur direkten Erfassung der regionalen Myokardfunktion
Thoraxchirurgie 23: 291, 1975

48. HAGL, S.; W. HEIMISCH; H. MEISNER; R. ERBEN; M. BAUM; N. MENDLER:
The effect of hemodilution on regional myocardial function in the presence of coronary stenosis
Basic Res. Cardiol. 72: 344, 1977

49. HAGL, S.; K. MESSMER; B. PFAU; H. MEISNER:
Influence of stenosis on the velocity profile, analyzed by a pulsed Doppler ultrasound flowmeter
In. R.S. Reneman (Ed.):
Cardiovascular application of ultrasound, p. 216
North Holland Publishing Company, 1974

50. HAGL, S.; K.L. NEUHAUS; J.R. HINGLAIS; N. MAYR; H. MEISNER; F. SEBENING:
Der Einfluß des koronaren Perfusionsdrucks auf die Druck-Volumenbeziehung und die Kontraktilität des linken Ventrikels
Thoraxchirurgie 22: 300, 1974

51. HARRISON, D.C.; A. GOLDBLATT; E. BRAUNWALD:
I. Description of techniques and their validation In: Studies on cardiac dimensions in intact, unanaesthetized man
Circ. Res. 13:448, 1963

52. HEIMISCH, W.; S. HAGL; H. MEISNER; D. FRANKLIN; W.S. KEMPER:
Aufzeichnung lokaler Myokardfunktion nach dem Ultraschall-Laufzeit Prinzip
Biomed. Technik 20 (Suppl.): 135, 1975

53. HERMANN, L.:
Über die Wirkung des Nitroprussidnatriums
Arch. Ges. Physiol. 39: 419, 1886

54. HERMAN, M.V.; R.A. HEINLE; M.D. KLEIN; R. GORLIN:
Localized disorders in myocardial contraction
New Engl. J. Med. 277: 222, 1967

55. HINDS, J.E.; E.W. HAWTHORNE; CH.B. MULLINS; J.H. MITCHELL:
Instantaneous changes in the left ventricular lengths occuring in dogs during the cardiac cycle
Fed. Proc. 28: 1351, 1969

56. HÖBEL, M.; V.A.W. KREYE; A. RAITELHUBER:
Natrium-Nitroprussid: Toxizität, Stoffwechsel und Organverteilung
Herz 1: 130, 1976

57. HOOD, W.B.:
Experimental myocardial infarction. III. Recovery of the left ventricular function in the healing phase: contribution of increased fiber shortening in noninfarcted myocardium
Amer. Heart J. 79: 531, 1970

58. JACOBEY, J.A.:
Results of counterpulsation in patients with coronary artery disease
Amer. J. Cardiol. 27: 137, 1971

59. JOHNSON, C.C.:
The actions and toxicity of sodium nitroprusside
Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. 35: 480, 1929

60. KANTROWITZ, A.; A. KANTROWITZ:
Experimental augmentation of coronary flow by retardation of the arterial pressure pulse
Surgery 34: 678, 1953

61. KANTROWITZ, A.; S. TJONNELAND; J.S. KRAKAUER; S.J. PHILLIPS; P.S. FREED; A.N. BUTNER:
Mechanical intraaortic cardiac assistance in cardiogenic shock
Arch. Surg. 97: 1000, 1968

62. KAZAMIAS, T.M.; M.P. GANDER; J. ROSS; E. BRAUNWALD:
Detection of left ventricular wall motion disorders in coronary-artery disease by radarkymography
New Engl. J. Med. 285: 63, 1971

63. KETTLER, D.; U. BRAUN; L.A. COTT; H.W. HEISS; I. HENSEL; J. MARTEL; K. PASCHEN; H.J. BRETSCHNEIDER: Kombination von Piritramid und N_2O -- ein neues Narkoseverfahren: Teil I. Tierexperimentelle Untersuchungen Z. prakt. Anaesth. Wiederbeleb. 6: 329, 1971

64. KOBER, G.; L. MÜLLER; J. SCHOLTHOLT; M. KALTENBACH: The effect of nitroglycerin on myocardial tissue pressure In: Kaltenbach, M.; G.C. Lichtlen, G.C. Friesinger (Eds.): Coronary heart disease. 2nd International Symposium 13 Thieme, Stuttgart 1972

65. KOMAREK, J.; CH. MANSFIELD: Der Einfluß von Natriumnitroprussid auf das Kreislaufsystem, myokardiale Dynamik, Kontraktilität und Sauerstoffverbrauch des linken Ventrikels beim Hund Herz/Kreislauf 8: 15, 1976

66. KOVICK, R.B.; J.H. TILLISCH; S.C. BERENS; A.D. BRAMOWITZ; K.J. SHINE: Vasodilator therapy for chronic left ventricular failure Circulation 53: 322, 1976

67. KRANTZ, J.C.; C.J. CARR; S.E. FORMAN; F.W. ELLIS: Alkyl nitrites: III. A pharmacologic study of a new series of organic nitrates J. Pharm. exp. Ther. 67: 187, 1939

68. KRAYENBÜHL, H.P.:
Die linksventrikuläre Dynamik unter Nembutal
In: Die Dynamik und Kontraktilität des linken Ventrikels beim Hund
S. Karger, Basel-New York, 1969

69. KREYE, V.A.W.:
Zum zellulären Wirkungsmechanismus von Natrium-Nitroprussid
Herz 1: 125, 1976

70. KYNCL, J.; F. GROSS:
Cardiovascular properties of natrium nitroprusside in conscious renal hypertensive rat
The Pharmacologist 13: 6, 1971

71. LANG, K.:
Die Rhodanbildung im Tierkörper
Biochem. Z. 259: 243, 1933

72. LEINBACH, R.C.; BUCKLEY, M.J.; W.G. AUSTEN; H.E. PETSCHEK; A.R. KANTROWITZ; CH.A. SANDERS:
Effects of intra-aortic balloon pumping on coronary flow and metabolism in man
Circulation 43-44: I-77, 1971

73. LEKVEN, J.; B. BUGGE-ASPERHEIM; F. KIIL:
Relationship between local myocardial dimensions and left ventricular volume in dogs
Scand. J. Clin. Lab. Invest. 29: 5, 1972

74. LESHIN, S.J.; K. WILDENTHAL; C.B. MULLINS; J.H. MITCHELL:
Measurement of left ventricular dimensions from implanted radiopaque markers
J. appl. Physiol. 33: 132, 1972

75. LEWINTER, M.M.; R.S. KENT; J.M. KROENER; T.E. CAREW; J.W. COVELL:
Regional differences in myocardial performance in the ventricle of the dog
Circ. Res. 37: 191, 1975

76. LIMET, R.R.; J.N. ROSS; I. HOJEVAC; M. FEOLA; J.H. KENNEDY:
Effects of an intraaortic balloon counterpulsation (IABCP) on the distribution of coronary blood flow in experimental ischemic left ventricular failure
J. Cardiovasc. Surg. 13: 305, 1972

77. MAGNUSSON, P.; W.E. SHELL; W. GANZ:
Nitrates and other vasodilators in acute myocardial infarction
Herz 1: 152, 1976

78. MAJID, P.A.; B. SHARMA; S.H. TAYLOR:
Phentolamine for vasodilator treatment of severe heart failure
Lancet 2: 719, 1971

79. MANN, T.; P.F. COHN; B.L. HOLMAN; L.H. GREEN; J.E. MARKIS; D.A. PHILLIPS:
Effect of nitroprusside on regional myocardial blood flow in coronary artery disease
Circulation 57: 732, 1978

80. MAROKO, P.R.; E.F. BERNSTEIN; P. LIBBY; G.A. DELARIA; J.W. COVELL; J. ROSS; E. BRAUNWALD:
Effects of intraaortic balloon counterpulsation on the severity of myocardial ischemic injury following acute coronary occlusion
Circulation 45: 1150, 1972

81. MASON, D.T.:
Usefulness and limitations of the rate of rise of intraventricular pressure (dP/dt) in the evaluation of myocardial contractility in man
Amer. J. Cardiol. 23: 516, 1969

82. MASON, D.T.; R. ZELIS; E.A. AMSTERDAM:
Actions of the nitrites on the peripheral circulation and myocardial oxygen consumption. Significance in the relief of the angina pectoris
Chest 59: 296, 1971

83. MATHES, P.:
Kontraktile Eigenschaften koronarwirksamer Nitrate
In: W. Rudolph und W. Siegenthaler (Eds.)
Nitrate, S. 27
Urban & Schwarzenberg, München-Berlin-Wien 1976

84. McDOWALL, D.G.; N.P. KEANEY; J.M. TURNER; J.R. LANE; Y. OKUDA:
The toxicity of sodium nitroprusside
Brit. J. Anaesth. 46: 327, 1974

85. MEISNER, H.; K. MESSMER:
Die elektromagnetische Messung der Blutströmung
Z. Kreisl. Forsch. 58: 307, 1968

86. MESSMER, K.; L. SUNDER-PLASSMANN:
Hemodilution
Progress in Surgery 13: 208, 1974

87. MESSMER, K.; L. SUNDER-PLASSMANN; W.P. KLÖVEKORN; K. HOLPER:
Circulatory significance of hemodilution: Rheological changes and limitations
Adv. Microcirc. 4: 1, 1972

88. MIKULIC, E.; J.A. FRANCIOSA; J.N. COHN:
Comparative hemodynamic effects of chewable isosorbide dinitrate and nitroglycerin in patients with congestive heart failure
Circulation 52: 477, 1975

89. MILLER, R.R.; L.A. VISMARA; R. ZELIS; E.A. AMSTERDAM; D.T. MASON:
Clinical use of sodium nitroprusside in chronic ischemic heart disease. Effects on peripheral vascular resistance and venous tone and on ventricular volume, pump and mechanical performance
Circulation 51: 328, 1975

90. MOSHER, P.; J. ROSS; P.A. MCFATE; R.F. SHAW:
Control of coronary blood flow by an autoregulatory mechanism
Circ. Res. 14: 250, 1964

91. MOULOPOULOS, S.D.; S. TOPAZ; W.J. KOLFF:
Diastolic balloon pumping (with carbon dioxide) in the aorta. A mechanical assistance to the failing circulation
Amer. Heart J. 63: 669, 1962

92. MUELLER, H.; S.M. AYRES; E.F. CONKLIN; S. GIANNELLI; J.T. MAZZARA; W.T. GRACE; T.F. NEALON:
The effects of intra-aortic counterpulsation on cardiac performance and metabolism in shock associated with acute myocardial infarction
J. Clin. Invest. 50: 1885, 1971

93. MUELLER, H.; A. RELIGA; R. EVANS; S.M. AYRES:
Metabolic changes in ischemic myocardium by nitroprusside
Amer. J. Cardiol. 33: 158, 1974

94. NEEDLEMAN, P.; B.A. JAKSCHIK; E.M. JOHNSON:
Sulfhydryl requirement for relaxation of vascular smooth muscle
J. Pharmacol. Exp. Ther. 187: 324, 1973

95. PAGANI, M.; S.F. VATNER; E. BRAUNWALD:
Hemodynamic effects of intravenous sodium nitroprusside in the conscious dog
Circulation 57: 144, 1978

96. PAGE, I.H.; A.C. CORCORAN; H.P. DUSTAN; T. KOPPANYI:
Cardiovascular actions of sodium nitroprusside in animals and hypertensive patients
Circulation 11: 188, 1955

97. PALMER, R.F.; K.C. LASSETER:
Sodium nitroprusside
New. Eng. J. Med. 292: 294, 1975

98. PARMLEY, W.W.; K. CHATTERJEE; Y. CHARUZI; H.J.C. SWAN:
Hemodynamic effects of noninvasive systolic unloading (nitroprusside) and diastolic augmentation (external counterpulsation) in patients with acute myocardial infarction
Amer. J. Cardiol. 33: 819, 1974

99. PELLET, M.; P. PERONNEAU, M. XHAARD; K.L. NEUHAUS; S. HAGL; J.R. HINGLAIS:
Continuous ultrasonic measurement of heart dimension: Theoretical and experimental appraisal of various methods
25 th ACEMB Bal Habour Florida, Oct. 1-5, 1972

100. PEPINE, C.J.; W.W. NICHOLS; C.R. CURRY; C.R. CONTI:
Instantaneous input impedance during nitroprusside infusion: Reconsideration of afterload reduction and beneficial action
Circulation 51 and 52 (Suppl.II): 35, 1975

101. POWELL, W.J.; W.M. DAGGETT; A.E. MAGRO; J.A. BIANCO; M.J. BUCKLEY; C.A. SANDERS; A.R. KANTROWITZ; W.G. AUSTEN:
Effects of intra-aortic balloon counterpulsation on cardiac performance, oxygen consumption and coronary blood flow in dogs
Circ. Res. 26: 753, 1970

102. RAFF, W.K., F. KOSCHE; W. LOCHNER:
Extravascular coronary resistance and its relation to microcirculation
Am. J. Cardiol. 29: 598, 1972

103. RAHN, K.H.:
Die Behandlung hypertensiver Notfälle
Herz 1: 180, 1976

104. v. RESTORFF, W.; B. HÖFLING; J. HOLTZ; E. BASSENGE:
Effect of increased blood fluidity through hemodilution on coronary circulation at rest and during exercise in dogs
Pflügers Arch. ges. Physiol. 357: 15, 1975

105. ROSS, G.; V. COLE:
Cardiovascular actions of sodium nitroprusside in dogs
Anaesthesia 28: 400, 1973

106. ROTH, H.J.; K.H. SURBORG:
Zur Kenntnis des Nitroprussidnatriums
Deutsche Apotheker-Ztg. 108: 714, 1968

107. ROWE, G.G.; R.H. HENDERSON:
Systemic and coronary hemodynamic effects of sodium nitroprusside
Amer. Heart J. 87: 83, 1974

108. RUDOLPH, W.; S. DACIAN; J. DIRSCHINGER; E. FLECK; C. LORACHER; A. REDL:
Der Einfluß von Nitraten auf regionale Myokarddurchblutung und regionale Ventrikelwandbewegung
Med. Klin. 71: 1539, 1976

109. RUSHMER, R.F.; D.L. FRANKLIN; R.M. ELLIS:
Left ventricular dimensions recorded by sonocardiometry
Circ. Res. 4: 684, 1956

110. SANDLER, H.; E. ALDERMAN:
Determination of left ventricular size and shape
Circ. Res. 34: 1, 1974

111. SARNOFF, S.J.; E. BERGLUND:
Ventricular function
I. Starling's law of the heart studied by means of simultaneous right and left ventricular function curves in the dog
Circulation 9: 706, 1954

112. SARNOFF, S.J.; J.H. MITCHELL; J.P. GILMORE; J.P. REMENSNYDER:
Homeometric autoregulation in the heart
Circ. Res. 8: 1007, 1960

113. SCHLANT, R.C.; T.S. TSAGARIS; R.J. ROBERTSON:
Studies on the acute cardiovascular effects of intravenous sodium nitroprusside
Am. J. Cardiol. 9: 51, 1962

114. SCHULTZ, C.S.; E.L. HOLLOWAY; G. DERBY; E.B. STINSON; D.C. HARRISON:
Effect of nitroprusside and chlorpromazine on left ventricular function during the early postoperative period
Circulation Vols. VII and VIII, Supp. VI: 859, 1973

115. SNYDER, R.; J.M. DOWNEY; E.S. KIRK:
The active and passive components of extravascular coronary resistance
Cardiovasc. Res. 9: 161, 1975

116. SOMLYO, A.P.; A.V. SOMLYO:
Vascular smooth muscle.
II. Pharmacology of normal and hypertensive vessels.
Pharmacol. Rev. 22: 249, 1970

117. SONNENBLICK, E.H.; W.W. PARMLEY; C.W. URSCHEL:
The contractile state of the heart as expressed by force-velocity relations
Am. J. Cardiol. 23: 488, 1969

118. STARLING, E.H.:
The Arris and Gale lectures on some points in the pathology of heart disease. Lecture I.
The compensating mechanism of the heart
Lancet 1: 569, 1897

119. STEGALL, H.F.; M.B. KARDON; H.L. STONE; V.S. BISHOP:
A portable simple sonomicrometer
J. appl. Physiol. 23: 289, 1967

120. STINSON, E.B.; G. RAHMOELLER; P.L. TECKLENBURG:
Measurement of internal left ventricular
diameter by tracing sonomicrometer
Cardiovasc. Res. 8: 283, 1974

121. STRAUER, B.E.:
Isosorbide dinitrate: Its action on
myocardial contractility in comparison with
nitroglycerin
Int. J. Chir. Pharmacol. 8: 1, 1973

122. STRAUER, B.E.; A. SCHERPE:
Ventricular function and coronary hemodynamics
after intravenous nitroglycerin in coronary
artery disease
Am. Heart J. 95: 210, 1978

123. THEROUX, P.; D. FRANKLIN; J. ROSS; W.S. KEMPER:
Regional myocardial function during acute coronary
artery occlusion and its modification by
pharmacologic agents in the dog
Circ. Res. 35: 896, 1974

124. THIEDE, D.; K.L. FROER; D. HALL; W. RUDOLPH:
Vergleichende Wirkungen von Natriumnitroprussid
und Isosorbiddinitrat bei Patienten mit kongestiver
Kardiomyopathie
Herz 3: 206, 1978

125. VAN CITTERS, R.L.; D.L. FRANKLIN:
Cardiovascular performance of Alaska sled dogs during exercise
Circ. Res. 24: 33, 1969

126. VERAGUT, U.P.; H.P. KRAYENBUEHL:
Estimation and quantification of myocardial contractility in the closed-chest dog
Cardiologia 47: 96, 1965

127. DE VIVIE, R.; K. HELLBERG; D. KETTLER:
Grundlagen der intraaortalen Ballongegenpulsation
In: Intraaortale Ballongegenpulsation
Georg Thieme Verlag Stuttgart 1977

128. WENDT, R.L.:
Systemic and coronary vascular effects of the 2- and the 5-mononitrate esters of isosorbide
J. Pharmacol. exp. Ther. 180: 732, 1972

129. WHITNEY, R.J.:
The measurement of volume changes in human limbs
J. Physiol. 121: 1, 1953

130. WILSON, C.S.; S. KRUEGER; A.D. FORKER; W.F. WEAVER:
Correlation between segmental early relaxation of the left ventricular wall and coronary occlusive disease
Am. Heart J. 89: 474, 1975

131. ZARET, B.L.; W.H. STRAUSS; P.J. HURKLEY; T.K. NATARAJAN; B. PITT:
A noninvasive scintiphotographic method for detecting regional ventricular dysfunction in man
New Engl. J. Med. 284: 1165, 1971

Die Untersuchungen zu dieser Arbeit wurden in der Experimentellen Abteilung (Leiter: Priv.-Doz. Dr. med. N. Mendler) der Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie (Direktor: Prof. Dr. med. F. Sebening) durchgeführt. Sie waren nur möglich durch gute Zusammenarbeit aller Beteiligten. Hier möchte ich mich bei all den Ungenannten, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben, bedanken.

Herrn Prof. Dr. F. Sebening möchte ich für seine Förderung und für die Erstellung des Votums danken.

Dem Projektleiter, Herrn Dr. med. habil. S. Hagl, der immer für auftretende Probleme ansprechbar war und mit seiner Kompetenz, seiner Erfahrung und seinem Rat beim Entwurf des Manuskripts für das Gelingen der Arbeit ausschlaggebend war, gilt mein ganz besonderer Dank.

Mit beispielhaftem Einsatz und enormer Sachkenntnis wirkte Herr Dipl. Ing. W. Heimisch bei sämtlichen Untersuchungen mit.

Herr Dr. med. vet. K. Gebhardt war mit seiner stets freundlichen Hilfsbereitschaft an der erfolgreichen Durchführung des experimentellen Programms beteiligt.

Schließlich möchte ich Frau Denkert, Frau Schülgen, Frau Helms, Frau Frankl und Frau Köhne für die aufgeschlossene und gewissenhafte Mitarbeit herzlichst danken.

10. LEBENSLAUF

EUGEN BRAUN

Eltern:	Schreinermeister Eugen Braun Agathe Braun geb. Gruber
Geboren:	am 21. September 1952
Grundschule:	Schillerschule Spaichingen 1959 - 1963
Gymnasium:	Albertus-Magnus-Gymnasium Rottweil 1963 - 1971
Abitur:	Juni 1971
Biologiestudium:	Eberhard-Karls-Universität Tübingen Oktober 1971 - April 1972
Medizinstudium:	Vorklinisches Studium an der Eberhard-Karls-Universität Tübingen April 1972 - Oktober 1974 Klinisches Studium an der Ludwig-Maximilians-Universität München Oktober 1974 - Mai 1979
Praktisches Jahr:	1. Tertial: Städt. Krankenhaus Landshut, Chirurg. Abteilung (Chefarzt: Prof. Dr. Hueck) 2. Tertial: I. Frauenklinik der Universität München (Direktor: Prof. Dr. Zander) 3. Tertial: Städt. Krankenhaus München- Harlaching, I. Med. Abteilung (Chefarzt: Dr. Pfeiffer)
Ärztliche Prüfung:	30. Mai 1979
Approbation:	21. Juni 1979

Seit 3. September 1979 leiste ich als Stabsarzt bei der Bundeswehr meinen Grundwehrdienst ab.
Zur Zeit bin ich Brigadearzt bei der Panzergrenadierbrigade 2 in Braunschweig und Leiter der Zentralen Bettenstation am Standort.